

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 451

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M^{lle} JACQUIN Françoise

Née le 13 Juillet 1929 à PARIS (16^{me})

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 1957

A PROPOS DE L'UTILISATION
DE LA

L-NORADRENALINE
(LÉVOPHED)

EN CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Président : M. de GAUDART D'ALLAINES - Professeur

ÉDITIONS ARSCIA S.A.
BRUXELLES

1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1957

N° 451

THÈSE

pour le

DOCTORAT en MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

M^{lle} JACQUIN Françoise

Née le 13 Juillet 1929 à PARIS (16^{me})

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 27 Mai 1957

A PROPOS DE L'UTILISATION
DE LA

L-NORADRENALINE
(LÉVOPHED)

EN CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Président : M. de GAUDART D'ALLAINES - Professeur

ÉDITIONS ARSCIA S. A.
60, RUE DE L'ÉTUVE, BRUXELLES

—
1959





Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MERE

A MON GRAND-PERE

En mémoire de ma GRAND-MERE

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur de GAUDART D'ALLAINES

*Professeur de Clinique de Chirurgie
cardio-vasculaire.*

Chirurgien de l'Hôpital Broussais.

Membre de l'Institut.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.*

*Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de notre respectueuse reconnaissance.*

A Madame N. DU BOUCHET

*Médecin Adjoint d'Anesthésiologie des
Hôpitaux de Paris.*

Chevalier de la Légion d'Honneur.

*Qui nous a inspiré ce travail.
Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage
de notre sincère gratitude.*

A Madame L. CARETTE

*Médecin Adjoint d'Anesthésiologie des
Hôpitaux de Paris.*

*Qui depuis nos débuts en anesthésiologie
nous a prouvé sa constante sollicitude.
Qu'elle veuille bien trouver ici avec nos
remerciements, le témoignage de notre pro-
fond attachement.*

A Madame B.-I. LATSCHA

*Attachée de Cardiologie dans le service
de chirurgie cardio-vasculaire de l'Hô-
pital Broussais.*

*Qui a interprété pour nous les électrocardio-
grammes per-opératoires.
Qu'elle veuille bien trouver ici le témoignage
de notre reconnaissance.*

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

Monsieur le Docteur René ISRAEL

Monsieur le Professeur de GAUDART D'ALLAINES

Monsieur le Professeur CATHALA

Monsieur le Professeur agrégé CONTE

Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Monsieur le Docteur BANZET

Monsieur le Professeur agrégé LORTAT JACOB

*A NOS MAITRES D'ANESTHESIOLOGIE
ET DE REANIMATION*

Madame le Docteur CARETTE

Monsieur le Docteur BRUNET D'AUBIAC

Madame le Docteur DU BOUCHET

Monsieur le Docteur Jean LE BRIGAND.

INTRODUCTION

Depuis juin 1955, dans le service du Professeur de GAUDART d'ALLAINES, à l'Hôpital Broussais, nous avons utilisé le bitartrate de l-noradrénaline, commercialisé sous le nom de LÉVOPHED, au cours d'interventions pour :

a) *Cardiopathies congénitales :*

— simples (communication interauriculaire, maladie de Roger, sténose pulmonaire, persistance du canal artériel, sténose isthmique de l'aorte);

— complexes (trilogie, tétralogie de Fallot);

b) *Cardiopathies acquises :*

(maladie mitrale, rétrécissement mitral pur, sténose tricuspide, sténose aortique, péricardite constrictive, insuffisance coronarienne et cardiaque).

Le plus souvent, ce produit a permis de redresser définitivement des situations extrêmement compromises; en de rares occasions nous avons dû constater son échec : il n'a fait que retarder une issue fatale.

Dans tous les cas, son action vaso-constrictive et hypertensive puissante s'est constamment manifestée.

Nous avons choisi, pour illustrer cette action, une quinzaine d'observations.

Avant de les étudier en détail, nous rappellerons brièvement l'historique et les propriétés pharmacologiques de ce médicament.

HISTORIQUE

De l'étude de la noradrénaline, trois points méritent d'être soulignés, correspondant à trois étapes dans l'étude de ce produit.

La première étape des travaux concernant la noradrénaline aboutit en 1938 à son identification, comme le médiateur chimique des nerfs sympathiques.

Or, c'est en 1895, qu'OLLIVER et SCHAEFER, publièrent une description des effets vaso-presseurs produits par l'injection intraveineuse d'extraits médullo-surrénaux.

De ces extraits, TAKAMINE en 1901, isole le principe actif : l'adrénaline, qui fut synthétisée par STOLZ en 1904.

En 1910, BARGER et DALE, considérant que l'hypothèse émise par ELLIOT, en 1904, selon laquelle les nerfs sympathiques agissent par l'intermédiaire de la libération d'adrénaline, n'était pas exacte, prétendirent que l'action d'autres bases, en particulier de bases aminées du groupe catéchol, correspondait de plus près à celle des nerfs sympathiques. Une de ces bases était la noradrénaline, synthétisée par STOLZ, qui avait noté son action hypertensive puissante.

En 1921, LOEWI, sur le cœur de grenouille, montre que la stimulation des nerfs sympathiques, libère une substance ressemblant à l'adrénaline. La même année, CANNON et URIDIL observent que les effets produits par l'excitation des splanchniques chez le chat, ne sont pas identiques aux effets de l'adrénaline.

Ceci conduisit à la conception de la sympathine, théorie suggérée par CANNON et ROSENBLUETH en 1933, qui suppose l'existence de sympathine I inhibiteur et de sympathine E excitator, formées dans chaque cas par un médiateur chimique primaire.

En 1934, BACQ, suggère que la substance inhibitrice est l'adrénaline, l'agent excitateur étant l'adrénaline déméthylée ou noradrénaline.

D'autres ont la même opinion : STEHLE, ELLSWORTH, MELVILLE et surtout GREER et PINKSTON qui, en 1938, publièrent dans *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapy* une série de travaux concluant à l'existence, comme médiateur chimique des nerfs sympathiques, de la noradrénaline.

VON EULER, en 1946, décrit une substance ayant les propriétés de la noradrénaline et présente dans le cœur, la rate, les nerfs sympathiques et divers organes de mammifères.

Parallèlement à cette identification s'effectuait la deuxième étape; ce fut la preuve de l'existence de la noradrénaline, comme hormone médullo-surrénale.

Cette preuve est apportée par : HOLZ et SCHUMAN en 1948; VON EULER et HAMBERG en 1949; GOLDENBERG en 1949; HOLTON en 1949, dans les phéochromocytomes.

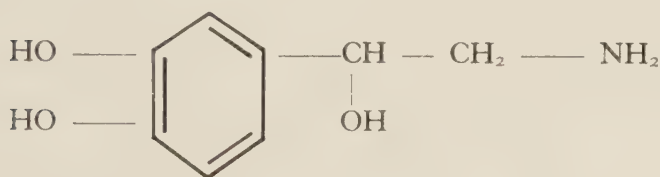
L'isolement chimique de l'isomère gauche à partir d'extraits médullo-surrénaux a été réalisé par TULLAR, TAINTER et BERGSTROM en 1948.

En résumé, la noradrénaline est médiateur sympathique, elle est présente dans la médullo-surrénale où elle est semble-t-il, le précurseur de l'adrénaline; cette hypothèse, soulevée par BULBRING en 1949, a été confirmée par ERANKO en 1951, qui a décrit deux sortes de cellules dans la médullo-surrénale et a montré que si toutes les cellules peuvent former de la noradrénaline, quelques-unes seulement peuvent la méthyler.

Elle est non seulement le précurseur de l'adrénaline, mais surtout, comme il en découle des nombreux travaux de VON EULER, une hormone spécifique propre.

PHARMACOLOGIE

La noradrénaline a la formule suivante :



C'est un amino-alcool diphénolique.

Elle a été synthétisée dès 1904 par STOLZ, mais ce n'est qu'en 1948 que TAINTER et TULLAR isolèrent de la forme racémique, l'isomère gauche, le plus actif et le seul actuellement utilisé.

1. — SOURCES

La noradrénaline est présente dans tous les nerfs sympathiques et les organes auxquels ces nerfs aboutissent. Dans les nerfs sympathiques où elle est présente en quantité plus importante au niveau des terminaisons nerveuses que dans les gros troncs, il semblerait qu'elle soit produite spécifiquement par les neurones adrénérergiques car elle disparaît des tissus innervés par le sympathique après dégénérescence nerveuse.

On la trouve, d'autre part, en quantité variable suivant les espèces, dans tous les organes, sauf le placenta où l'on n'a jamais pu la mettre en évidence, ce qui ne paraît pas étonnant puisque le placenta est dénué d'innervation.

Parmi les organes contenant de la noradrénaline citons : outre le cœur, le foie et la rate, à innervation sympathique prédominante, le système nerveux central (en particulier la région hypothalamique) et les surrénales. Dans la médullo-surrénale, en effet, elle est en quan-

tité d'autant plus importante que l'individu est plus jeune : chez le fœtus, il n'y a pratiquement que de la noradrénaline; le pouvoir de méthylation augmenterait avec le vieillissement.

Comme nous l'avons déjà dit, il y a deux sortes de cellules dans la médullo-surrénale; l'hypoglycémie augmente la sécrétion d'adrénaline, certaines stimulations hypothalamiques, celle de noradrénaline. Aux cellules spécifiques correspondrait une innervation spécifique.

2. — PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Son poids moléculaire est 169.

Elle diffère de l'adrénaline par l'absence de radical méthyle faisant de son radical azoté une amine primaire.

Son isomère lévogyre est le seul actif.

Elle est stable, difficilement oxydable en noradrénochrome.

Elle est soluble dans les solutions lipidiques, insoluble dans l'éther pur.

Elle est adsorbée par l'hydroxyde d'aluminium à pH 8,5.

La biosynthèse pourrait se faire à partir de trois constituants : la dopamine, la 3-4 dihydroxyphényl-ésérine, la PP-hydroxyphénol-éthanol-amine.

Ces trois modes de formation seraient les plus vraisemblables.

3. — ACTIONS

A. — *Action principale de la noradrénaline*

L'action principale de la noradrénaline est une *action cardiovasculaire* que nous étudierons en détail.

L'action cardiaque intrinsèque de la noradrénaline est fortement discutée.

Si certains lui déniaient toute action sur la contractilité de la fibre myocardique et sur le rythme cardiaque, d'autres au contraire ont montré qu'elle avait pratiquement la même action cardiaque que l'adrénaline, c'est-à-dire, une nette action inotrope et chronotrope positive.

Ce fait d'ailleurs semble confirmé chez l'homme, comme nous le verrons en étudiant les observations de trois arrêts cardiaques.

Certes, sur le cœur in situ, on observe, après perfusion de noradrénaline, une bradycardie, mais celle-ci est d'origine vagale, supprimée par l'atropine et correspondant vraisemblablement à la réponse des récepteurs sino-carotidiens à une hausse de tension artérielle.

Mais sur un cœur isolé de mammifère ou sur une préparation cœur-poumon, une perfusion de noradrénaline accélère le rythme cardiaque et exerce une puissante action inotrope.

L'action vasculaire propre de la noradrénaline est une action vaso-constrictrice globale; elle entraîne une vaso-constriction intense des artères, capillaires, veinules, dans tous les territoires vasculaires, à l'exception de celui des coronaires, siège d'une vaso-dilatation avec augmentation du débit coronarien, d'autant plus important que la pression initiale était plus basse.

Cette action vaso-dilatatrice coronarienne est, on le conçoit, d'une grande importance thérapeutique. Nous rappellerons brièvement les caractéristiques principales de la circulation coronaire pour essayer de comprendre par quel mécanisme agit la noradrénaline.

La circulation coronaire est réglée par la pression aortique et la résistance coronaire; celle-ci, si la viscosité sanguine est constante, est elle-même régie par deux facteurs :

— d'une part, un facteur intrinsèque : l'état de contraction, de dilatation des vaisseaux coronaires;

— d'autre part, un facteur extrinsèque : l'effet que le myocarde exerce sur le lit coronarien, durant chaque systole en le comprimant de l'extérieur.

L'étude complète de l'action d'un produit sur la circulation coronaire doit comprendre, outre l'appréciation du volume du flux coronaire, l'évaluation du rapport $\frac{\text{travail cardiaque}}{\text{flux coronaire}}$ et du métabolisme du cœur.

Font ainsi varier la circulation coronaire :

1) *Le rythme cardiaque* : son accélération tendrait à réduire le flux coronaire en augmentant les périodes où il est bas, en raccourcissant celles où il est élevé.

2) *La pression aortique* : si logiquement l'augmentation de pression aortique, en augmentant la force de contraction ventriculaire, devrait diminuer le flux coronaire, en fait expérimentalement, l'élévation de pression aortique augmente le flux coronarien.

3) *Le travail et le débit cardiaque* : les résultats sont variables suivant les préparations :

a) Sur une préparation cœur-poumon énervée, un changement dans le débit cardiaque ne modifie pas le flux coronaire aussi longtemps que la pression périphérique reste constante;

b) Sur une préparation cœur-poumon innervée et chez un animal entier, une augmentation de travail du cœur augmente le flux coronaire.

4) *Les influences nerveuses* : elles sont discutées (en fait, le travail cardiaque et la pression aortique semblent avoir le rôle principal dans le déterminisme de la circulation coronaire).

Le vague aurait une action constrictrice.

La stimulation des nerfs sympathiques cardiaques produit une vaso-dilatation coronarienne, mais on ne sait si c'est directement ou si c'est indirectement, par l'augmentation de la contraction cardiaque, du débit cardiaque, du métabolisme.

5) *Signalons, enfin, l'action de l'anoxie et de l'hypercapnie qui augmentent le débit coronaire* :

— d'une part, de façon active, par augmentation du débit cardiaque; ECKENHOFF a montré qu'il fallait 9 cc d'oxygène pour 100 g de muscle cardiaque, lorsque le taux d'oxygène baisse, le flux coronaire augmente;

— d'autre part, de façon passive, par vaso-dilatation du lit coronaire due, semble-t-il, à l'accumulation de métabolites : adénosine, acide adénylique, histamine.

Il y a surtout un parallélisme strict entre la consommation d'oxygène et le flux coronaire.

Par quel mécanisme agit donc la noradrénaline?

Il ressort des expériences faites récemment aux Etats-Unis avec une méthode qui semble infiniment plus précise que celles employées précédemment, que la noradrénaline, augmentant le travail cardiaque, entraîne une augmentation nette du flux coronaire.

Cette augmentation a la valeur prévue, en fonction du travail réalisé. Quand la drogue s'épuise, le flux revient à son niveau antérieur.

L'augmentation du flux est parallèle aux besoins métaboliques du cœur, proportionnelle à la dose de noradrénaline.

La vaso-dilatation serait secondaire à l'augmentation de la consommation d'oxygène, ce ne serait pas le phénomène premier.

Un point important, mais non parfaitement élucidé : la noradrénaline augmente-t-elle le travail cardiaque directement c'est-à-dire par son action inotrope ? Ou indirectement par l'élévation de pression artérielle ?

Il semble que ce soit par les deux mécanismes.

En résumé, augmentant le travail cardiaque, la noradrénaline élève d'autant le débit coronarien puisque, répétons-le, la circulation coronaire est fonction du métabolisme cardiaque.

L'action hypertensive puissante de la noradrénaline porte non seulement sur la pression systolique mais aussi sur la pression diastolique (ceci explique également son action sur la circulation coronaire) élevant de ce fait la pression moyenne.

Elle relève d'un double mécanisme :

— D'une part, l'augmentation globale des résistances périphériques;

— D'autre part, le retour au cœur du sang immobilisé dans les organes réservoirs.

Cette action hypertensive est relativement fugace, elle n'est pas suivie d'hypotension secondaire (certains ont cependant décrit une action ganglioplégique à haute dose). Elle est augmentée par la cocaïne et la procaine, elle est diminuée mais non inversée chez l'homme par les sympatholytiques de synthèse (dibénamine, régistine, priscoline).

Etude détaillée :

1. Au niveau des circulations musculaires et cutanées on note une vaso-constriction intense.

2. Au niveau de la circulation pulmonaire il existe une vaso-constriction, mais celle-ci est peu intense et certains pensent que l'augmentation de la pression pulmonaire ne serait pas tellement due à une vaso-constriction artérielle qu'à une augmentation de la pression veineuse pulmonaire.

3. Au niveau de la circulation rénale la vaso-constriction semble porter surtout sur l'artère efférente du glomérule. Il y a certes une réduction du flux plasmatique, mais surtout une augmentation de la pression de filtration glomérulaire.

4. Au niveau de la circulation cérébrale il existe une vaso-

constriction modérée n'entraînant pas de modification de la consommation cérébrale d'oxygène.

5. Au niveau de la circulation hépatique, il existe une diminution du débit sanguin hépatique, l'action locale est plus forte que l'action réflexe d'augmentation de la tension artérielle.

6. Au niveau de la circulation splénique, il existe une très forte vaso-constriction.

B. — *Actions secondaires de la noradrénaline*

1. *Sur le système nerveux central.* On ne sait pas grand-chose de son action sur le système nerveux central; elle ne semble pas avoir l'action excitante corticale de l'adrénaline. On suppose qu'il y aurait cependant un mécanisme adrénergique dans le fonctionnement de la substance réticulée.

2. *Sur le système nerveux autonome.* La noradrénaline est le médiateur chimique sympathique comme le prouvent :

a) Le fait qu'elle apparaît spécifiquement dans les nerfs sympathiques; la dégénérescence et la régénérescence des fibres sympathiques sont accompagnées de la disparition et de la réapparition de noradrénaline dans les tissus innervés. Il faut signaler à ce sujet que la dégénérescence des nerfs sympathiques ou l'énervation sympathique n'entraînent pas la disparition d'adrénaline des organes innervés. L'adrénaline, en effet, serait due à la présence de cellules chromaffines.

b) La stimulation périphérique, centrale, réflexe, des nerfs sympathiques, libère de la noradrénaline dans le sang, là où elle peut être démontrée.

3. *Sur les voies respiratoires.* Elle n'a qu'une faible action broncho-dilatatrice. Elle augmente légèrement l'amplitude et accélère un peu le rythme respiratoire.

4. *Sur la fonction rénale.* C'est un point important et controversé que son action sur la diurèse :

Pour certains, elle aurait une action antidiurétique qui relèverait de deux mécanismes :

- par libération, par l'hypophyse, d'une substance antidiurétique;
- par son action directe sur le sodium, entraînant une légère

augmentation du sodium plasmatique, aboutissant à une rétention d'eau.

Pour d'autres, au contraire, elle augmenterait la diurèse en élevant certes la pression artérielle, mais surtout par son action vaso-constrictrice prédominante au niveau de l'artère efférente du glomérule, en élevant la pression de filtration glomérulaire.

Il faut signaler d'autre part une augmentation du taux du potassium sanguin.

5. *Sur l'appareil digestif.* Elle aurait une action inhibitrice sur l'intestin.

6. *Sur les glandes endocrines.* Il n'y a pas à proprement parler d'action sur les glandes endocrines, mais des interactions : en effet, l'action de la noradrénaline est renforcée par la thyroxine et ceci est une preuve de plus que la noradrénaline est une hormone sympathomimétique puisque l'on s'accorde à penser que l'effet renforçateur de la thyroxine s'exerce sur le sympathique.

7. *Sur l'utérus.* Inhibition de l'utérus gravide.

Contraction de l'utérus non gravide.

8. *Actions diverses :*

a) Sur la pupille : mydriase modérée;

b) Sur la consommation d'oxygène : peu ou pas d'augmentation;

c) Sur la glycémie : augmentation de la glycogénolyse hépatique;

d) Sur l'hématocrite : élévation modérée.

En résumé, il ressort de l'étude des actions de la noradrénaline que son activité prédominante est cardio-vasculaire, que ses actions secondaires en découlent le plus souvent, que son action métabolique est presque négligeable.

4. — METABOLISME ET EXCRETION

Elle est transformée en noradrénochrome et en produits fluorescents par une série de processus mettant en jeu une inactivation enzymatique :

— soit par désamination oxydative;

— soit par oxydation par les cytochromes-oxydases.

Il en résulte la possibilité de formes libres ou conjuguées. L'élimination urinaire est constante, à doses infinitésimales normalement, augmentée de façon très importante en cas de phéochromocytome. Elle se fait sous forme conjuguée.

5. — TOXICITE

La toxicité de la noradrénaline est faible; le coefficient de sécurité, c'est-à-dire le rapport toxicité/action vaso-pressive est quatre fois plus grand avec la noradrénaline qu'avec l'adrénaline.

6. — ACTIONS COMPAREES

Pour terminer ce bref rappel pharmacologique, nous décrirons très sommairement les différences d'action de quelques drogues voisines de la noradrénaline.

a) *L'adrénaline* a une action vaso-dilatatrice globale, sauf pour les territoires splanchniques et cutanés. Son action inotrope et chronotrope positive, explique seule l'hypertension. Cette hypertension est moins importante que celle produite par la noradrénaline; elle ne porte que sur la maxima, il y a une baisse de la minima. L'adrénaline a une action métabolique nette.

b) *L'isopropyl-noradrénaline* (Isuprel) produit une élévation de la pression systolique moins importante, une baisse de la diastolique. Elle a une action cardiaque prédominante, restaurant l'activité du nœud sinusal, elle prévient la fibrillation ventriculaire. L'Isuprel, pour cette raison, est utilisée par des chirurgiens américains (LILLEHEI) au cours d'interventions avec circulation extra-corporelle et technique de l'arrêt cardiaque.

c) *L'idrianol ou néosynéphrine* n'a aucune action cardiaque; son action vasopressive est moins forte et moins constante.

UTILISATION THERAPEUTIQUE DU LÉVOPHED

TECHNIQUE D'EMPLOI VOIES — DILUTION — SIEGE

Le LÉVOPHED, ou bitartrate de l-noradrénaline se présente sous forme d'ampoules de 4 cc contenant 8 mg de bitartrate de l-noradrénaline correspondant à 4 mg de l-noradrénaline base (lorsque nous parlerons des concentrations de LÉVOPHED nous donnerons toujours les chiffres en mg de l-noradrénaline base).

On l'utilise :

a) En solution très diluée par voie intraveineuse, jamais par voie sous-cutanée ou intramusculaire, le LÉVOPHED, comme l'adrénaline, étant générateur de nécroses;

b) En solution assez concentrée (1 mg dans 20 cc de sérum glucosé isotonique, soit une solution au 1/20.000^e) par voie intracardiaque, cette voie étant assez exceptionnelle.

Par voie intraveineuse

On dilue le LÉVOPHED dans du sérum glucosé à 5 %. Le sérum glucosé aurait l'avantage de préserver la noradrénaline de l'oxydation.

On ne mélange pas le LÉVOPHED avec du sang ou du plasma; lorsqu'il faut les injecter en même temps que du LÉVOPHED, on utilise des voies séparées.

Les concentrations de LÉVOPHED sont variables, on emploie le plus souvent une solution de 4 mg par litre de sérum glucosé; elle peut être concentrée ou diluée en fonction du maintien de la tension artérielle.

On a préconisé comme siège de la perfusion, les membres supérieurs, plutôt que les membres inférieurs où prédominerait l'altération des parois veineuses. En fait, pour des raisons de commodité, au cours des interventions de chirurgie cardiovasculaire, les perfusions sont toujours placées aux membres inférieurs. Lorsque le LÉVOPHED est poursuivi dans les suites opératoires, on ne change le siège de la perfusion que si celle-ci semble ne plus couler strictement intraveineux.

Nous n'avons relevé qu'un cas de nécrose due à une concentration très forte, 16 mg par litre, et à une extravasation dans l'atmosphère périverneuse.

SURVEILLANCE

La surveillance d'une perfusion de LÉVOPHED est dominée par deux problèmes : celui du maintien de la tension artérielle au niveau désiré; celui de l'arrêt de la perfusion.

1. Le maintien de la tension artérielle.

Le débit d'une perfusion de LÉVOPHED doit être réglé en fonction de la tension artérielle qui doit être prise toutes les 10 minutes environ.

Le LÉVOPHED est un médicament extrêmement puissant et de ce fait, difficile à manier. Une différence de quelques gouttes par minute pouvant se traduire par des écarts de 5 à 10 points dans la tension artérielle.

Chez les cardiaques, toute surcharge liquidienne devant être évitée on ne dépasse pas habituellement le rythme de 30 gouttes par minute; pour maintenir la tension il faut alors souvent remplacer la solution habituelle (4 mg par litre) par des solutions plus concentrées.

2. L'arrêt de la perfusion.

Il est toujours progressif. Lorsque la tension paraît stabilisée, il faut diminuer progressivement le débit de la perfusion, la remplacer au besoin par une solution moins concentrée qui sera supprimée dès que la tension semblera se maintenir définitivement. Pour pallier aux défaillances encore possibles du système vaso-presseur du malade on injecte par voie sous-cutanée de la néosynéphrine (par 5 mg) dans les heures qui suivent l'arrêt du LÉVOPHED.

INDICATIONS

Il ne faut pas considérer le LÉVOPHED comme un vaso-presseur banal employé indifféremment pour toutes les chutes tensionnelles.

En chirurgie cardio-vasculaire il y a trois grands types d'indications, nous allons les énumérer, nous les discuterons au fur et à mesure des observations.

1. Le collapsus périphérique.

La chute tensionnelle, avec modification du pouls, est particulièrement à redouter chez les cardiaques, mais n'est pas systématiquement justiciable du LÉVOPHED.

Il faut distinguer les cas où l'état de défaillance cardiaque préopératoire impose la mise en place d'emblée, dès le début de l'anesthésie, d'une perfusion de LÉVOPHED et ceux où le LÉVOPHED n'est employé qu'après l'échec des autres vaso-presseurs.

Nous essayons d'éviter la baisse tensionnelle en prenant un certain nombre de précautions d'ordre anesthésique :

— Emploi de solutions très diluées de Pentothal (1 %) injectées lentement.

— Très bonne oxygénation du malade, correction de la moindre dépression respiratoire par la respiration assistée ou contrôlée.

— Intubation trachéale après une bonne anesthésie locale pour éviter le bucking.

Si malgré cela, le malade présente une baisse tensionnelle importante (à 7 ou 8) on injecte d'abord de la néosynéphrine par voie sous-cutanée, à la dose de 2 ou 3 mg, par voie intraveineuse à la dose de 1/4 mg.

Insistons sur le fait que nous n'employons la néosynéphrine que lorsque nous estimons que l'état cardiaque du malade lui permet de supporter le surcroît de travail imposé au myocarde par l'augmentation des résistances périphériques déterminée par ce vaso-constricteur pur, dénué d'action inotrope.

Quand l'administration répétée de néosynéphrine n'entraîne aucune élévation de la tension artérielle, nous employons alors la noradrénaline. Dans tous les cas, elle a fait remonter la tension à un niveau satisfaisant, que ce soit pendant ou après l'intervention.

2. Le collapsus hémorragique.

L'hémorragie brutale, au niveau du cœur, peut donner, certes, un collapsus périphérique mais surtout est responsable d'inefficacité des contractions cardiaques.

Dans tous les cas, le LÉVOPHED a un double rôle :

— D'une part : en rétrécissant le lit vasculaire, il permet d'ajuster le contenant au contenu ;

D'autre part : luttant contre la vasoplégie, il facilite la compensation sanguine qui est toujours en retard sur l'hémorragie.

Il faut bien insister sur le fait que le LÉVOPHED n'est qu'un élément adjuvant dans le traitement de l'hémorragie, l'élément essentiel étant la transfusion, mais il permet de remédier au décalage entre l'hémorragie et la compensation sanguine.

3. L'inefficacité des contractions cardiaques.

Elle reconnaît essentiellement trois causes :

a) Comme nous l'avons vu, l'hémorragie brutale ou répétée et non exactement compensée.

b) Un état de défaillance cardiaque préexistant (insuffisance ventriculaire droite, gauche, globale, insuffisance coronarienne) tel qu'on le voit dans les cardiopathies complexes ou à un stade avancé de leur évolution.

c) Une cause réflexe vagale : c'est un bloc.

L'administration de noradrénaline intraveineuse et intracardiaque associée ou non à l'administration de chlorure de calcium intracardiaque et éventuellement au massage cardiaque a pratiquement dans tous les cas été suivie d'une reprise des battements cardiaques efficaces, comme en témoignent les modifications électrocardiographiques et la survie du malade.

Quelles sont en chirurgie cardio-vasculaire, les contre-indications de la noradrénaline ?

Il en est une formelle : la narcose au cyclopropane..

Des expériences faites aux Etats-Unis, sur le chat, ont montré que l'association cyclopropane-noradrénaline-hypercapnie, produisait souvent une fibrillation ventriculaire.

L'hypercapnie semblerait d'ailleurs être un facteur primordial dans le déclenchement de cette fibrillation.

OBSERVATIONS

COLLAPSUS PÉRIPHÉRIQUE	5 cas
COLLAPSUS HÉMORRAGIQUE	1 cas
INEFFICACITÉ DES CONTRACTIONS CARDIAQUES	9 cas

I. — COLLAPSUS PERIPHERIQUE

N° 1 : OBSERVATION DE M..., Rosa, 24 ans, opérée le 7-7-55.

DIAGNOSTIC : tétralogie de Fallot, en très mauvais état, présentant une cyanose intense, avec une polyglobulie à 10 millions.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	50 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	$\frac{1}{4}$ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 60 cg de Pentothal et de 15 mg de D-Tubocurarine.

Dès le début de l'anesthésie, la tension artérielle est basse et pincée à 10/8 puis à 9.

On installe alors une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé) qui s'écoule au rythme de 20 gouttes par minute.

2. *Temps chirurgical* : durée 2 heures.

La tension artérielle se maintenant aux alentours de 10, on arrête le LÉVOPHED.

Après la suture il se produit une chute tensionnelle à 7, qui est alors traitée par l'injection intraveineuse de $\frac{1}{2}$ mg de néosynéphrine en deux fois.

Le réveil a lieu sur la table. On remet la malade au poste opératoire avec une tension artérielle à 10.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie latérale gauche avec résection de la troisième côte. On trouve une pulmonaire grosse mais vide, une sous-clavière

courte; anastomose avec exclusion sur le bout central de la branche supérieure de la pulmonaire. Cette anastomose est difficile, elle est faite à points séparés, en avant, en surjet en arrière.

Fermeture habituelle.

Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Après le transport au poste de réanimation, la tension artérielle baisse à 6. On est obligé, pour la maintenir aux alentours de 10, de reprendre la perfusion de LÉVOPHED à la concentration de 4 mg dans 500 cc de sérum glucosé, coulant au rythme de 50 gouttes par minute.

Cette perfusion est laissée toute la journée du 7 et toute la nuit.

Dans la matinée du 8, malgré le LÉVOPHED, la tension tombe à 7. On double alors la dose, soit : 8 mg dans 500 cc de sérum glucosé que l'on fait couler au rythme de 60 gouttes par minute.

A 11 heures du matin, la tension artérielle, paraissant stabilisée aux alentours de 10, on arrête la perfusion de LÉVOPHED qu'on remplace par une perfusion de néosynéphrine (30 mg dans 500 cc de sérum glucosé). La malade étant agitée, le trocart sort de la veine.

A 13 heures survient un collapsus brutal, la tension artérielle est inaudible, le pouls est imprenable.

On essaie d'injecter de la néosynéphrine intrasternale et ayant dénudé une veine, on réinstalle une perfusion de LÉVOPHED (4 mg dans 500 cc de sérum glucosé) qui restera en place jusqu'au 9 à 13 heures.

A ce moment, l'état d'œdème pulmonaire de la malade imposant une restriction d'apport liquidien, on arrête le LÉVOPHED avec les précautions d'usage. On le remplace par des injections intramusculaires de néosynéphrine à la dose de 5 mg répétées aussi souvent qu'il le faut pour maintenir la tension artérielle à 8.

On les arrête le 11 au soir, sans incident.

Le LÉVOPHED, cependant, ayant coulé à un moment donné en dehors de la veine, on observe tout le long du trajet veineux, une nécrose cutanée nécessitant une greffe secondaire.

N° 2 : OBSERVATION DE B..., Gabriel, 32 ans, opéré le 12-5-56.

DIAGNOSTIC : maladie mitrale avec rétrécissement mitral prédominant. Malade en très mauvais état, en fibrillation auriculaire avec insuffisance ventriculaire droite progressive, présentant en outre un épanchement pleural abondant.

Une première tentative d'intervention a lieu le 19-4-56.

Dès le début de l'anesthésie, l'apparition d'une cyanose intense, accompagnée d'une chute de la tension artérielle à 5 et d'une tachycardie importante, ne réagissant pas à la néosynéphrine, fait remettre le malade dans son lit.

Une deuxième intervention a lieu le 12 mai après une évacuation pleurale aussi complète que possible.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	75 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile, après injection de 60 cg de Pentothal et de 15 mg de D-Tubocurarine.

Dès l'intubation, apparition de cyanose, de tachycardie réalisant avec une baisse de la tension artérielle à 7 un état de collapsus, ne réagissant pas à la néosynéphrine ($\frac{1}{2}$ mg par voie intraveineuse en deux fois). On installe alors une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

2. *Temps chirurgical* : durée 2 h. 30.

On maintient le débit de LÉVOPHED de façon à ce que la tension artérielle reste aux alentours de 9 (soit 8 puis 6 gouttes par minute).

En fin d'intervention, la tension artérielle est à 9. Le malade se réveille sur la table.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie par la troisième, quatrième côtes. On procède à la libération d'une symphyse pleurale, à l'évacuation d'un double épan-

chement pleural et péricardique de moyenne abondance. L'artère pulmonaire est très grosse et le poumon œdémateux. L'exploration mitrale montre un rétrécissement serré. La commissurotomie digitale obtient un orifice de deux doigts n'augmentant pas la régurgitation mitrale. Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Ce malade est remis au poste de réanimation à 13 heures avec une perfusion de LÉVOPHED (1 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

La tension artérielle se maintient aux alentours de 10 jusqu'à 15 heures, à ce moment se produit une baisse tensionnelle à 7. On réinstalle alors une solution de LÉVOPHED deux fois plus concentrée (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé). Il faut un débit de 48, puis de 20 gouttes par minute, pour maintenir la tension aux alentours de 11.

A 20 h. 30, la tension se maintenant à 10, on arrête le LÉVOPHED avec les précautions d'usage.

Les jours suivants pas d'incident.

Il faut signaler qu'aucune ponction pleurale n'a été nécessaire.

N° 3 : OBSERVATION DE M..., Charlotte, opérée le 7-11-56.

DIAGNOSTIC : sténose isthmique de l'aorte s'accompagnant d'une hypertension à 18/9. Bon état général par ailleurs.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	50 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 50 cg de Pentothal, 15 mg de D-Tubocurarine, 20 mg de Dolosal, 25 mg de Phénergan.

La sonde trachéale est reliée à un circuit to and fro admettant l'éther. La tension artérielle qui était à 18/9 avant l'intervention se maintient parfaitement. La malade est rose, ses deux pupilles sont en myosis.

2. *Temps chirurgical* : on observe peu après l'incision une baisse régulière de la tension artérielle, sans étiologie chirurgicale ou anesthésique apparentes qui semble bien supportée, la malade restant rose, sa peau étant sèche et chaude. La tension artérielle est à 14 puis à 12, enfin à 8.

A l'ouverture de la plèvre, la malade est très difficile à insuffler et l'on pense à une poussée d'œdème aigu. On injecte 25 mg de phénergan qui permettent une meilleure insufflation.

Pendant la période de dissection des vaisseaux et le clampage de l'aorte pour l'anastomose, la tension artérielle ne remonte pas malgré l'installation d'une perfusion de sang et l'injection intraveineuse de ½ mg de néosynéphrine en deux fois.

Après le déclampage de l'aorte, la tension artérielle ne dépassant pas 7 malgré la réinjection de ¼ de mg de néosynéphrine, on décide d'installer une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

La tension artérielle remonte instantanément à 13/10 et un débit de 12 gouttes par minute permet de la maintenir à ce niveau pour la fermeture du thorax qui s'effectue normalement. La malade se réveille sur la table.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie de CRAWFORD, avec résection de la cinquième côte.

Coarctation typique, segment d'amont long, bonne aorte d'aval et grosse intercostale naissant à quelques centimètres en aval de la sténose.

Clampage de l'aorte, amont, aval.

Résection aortique.

L'anastomose est faite à points séparés, elle paraît étanche.

Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

La malade est remise au poste de réanimation avec une tension artérielle aux alentours de 12, sous perfusion de LÉVOPHED.

On arrête cette perfusion avec les précautions d'usage quelques heures après la fin de l'intervention.

Suites simples.

N° 4 : OBSERVATION DE CH..., Marie, 46 ans, opérée le 27-12-56.

DIAGNOSTIC : maladie mitrale en fibrillation auriculaire ayant présenté des antécédents emboliques.

PRÉMÉDICATION :

— la veille :	suppo-Nembutal	. . .	120 mg
— le matin :	suppo-Nembutal	. . .	60 mg
	Dolosal	. . .	50 mg
	Phénergan	. . .	25 mg
	Atropine	. . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 35 cg de Pentothal, 12 mg de D-Tubocurarine, 20 mg de Dolosal, mais apparition après l'intubation, pour des raisons mécaniques, d'une anoxie.

Cette anoxie est suivie d'une hypotension à 6.

La néosynéphrine donnée par ¼ de mg jusqu'à concurrence de 1 mg n'a qu'un effet hypertensif transitoire.

On installe donc une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

2. *Temps chirurgical* : durée 2 heures.

Grâce à la perfusion de LÉVOPHED (coulant au rythme de 20 gouttes par minute), la tension se maintient aux alentours de 13, l'anesthésie se poursuit sans incident.

En fin d'intervention, la tension est à 11/7, on arrête alors la perfusion. Le réveil se produit sur la table.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie par la quatrième côte gauche.

L'exploration montre une symphyse pleurale complète, un caillot dans l'auricule.

L'orifice mitral est postérieur, punctiforme, il n'existe pas comme on le supposait de régurgitation. La commissurotomie digitale obtient un orifice de deux doigts mais crée une régurgitation antérieure.

Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Le même jour, à 15 heures, se produit un collapsus brutal; le pouls et la tension sont imprenables. On réinstalle la perfusion de LÉVOPHED dont on règle le débit de façon à maintenir la tension aux environs de 10. Cette perfusion est arrêtée le lendemain à 13 heures sans incident. Elle ne sera pas réinstallée ultérieurement.

N° 5 : OBSERVATION DE PEL..., Pietro, 30 ans, opéré le 12-2-57.

DIAGNOSTIC : rétrécissement aortique calcifié avec hypertrophie ventriculaire gauche importante.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	100 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 50 cg de Pentothal, 15 mg de D-Tubocurarine, 40 mg de Dolosal, 25 mg de Phénergan.

La tension est alors à 10.

2. *Temps chirurgical* : durée 1 h. 30.

Dès l'incision on note une baisse tensionnelle à 8, on injecte alors ½ mg de néosynéphrine par voie intraveineuse en deux fois. L'effet hypertensif est transitoire.

L'ouverture du péricarde et les manipulations cardiaques entraînent des extrasystoles suivies de bigéminisme persistant. La tension artérielle tombe à 6. Les battements cardiaques s'affaiblissent.

On injecte alors 2 cc de chlorure de calcium dans le ventricule gauche et on installe une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé). La tension artérielle remonte à 9. Le cœur redevient parfaitement efficace.

En fin d'intervention la tension est à 10 (le LÉVOPHED coulant au rythme de 6 gouttes par minute).

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Résection de la cinquième côte gauche. On trouve un cœur volumineux et mou. L'hystéromètre est introduit par une petite incision de la paroi du ventricule, en direction de la sténose, puis est

remplacé par le dilatateur qui détermine une bonne fracture sans régurgitation.

La plaie ventriculaire est suturée à la soie.

Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Le LÉVOPHED est maintenu pour le transport au poste de réanimation, puis arrêté au bout d'une heure, quand la tension artérielle se maintient à 10. Il est remplacé dans la journée par de la néosynéphrine en intramusculaire, à doses adéquates.

DISCUSSION :

Il faut souligner à propos des 5 observations de collapsus périphérique qui précèdent, que :

1) Trois sur les cinq étaient de très mauvais risques (observations 1, 2, 4).

2) Le LÉVOPHED a permis de réintervenir (obs. 2) et d'obtenir au point de vue fonctionnel, des résultats satisfaisants alors qu'une première intervention n'avait pu être menée à bien en raison de l'état alarmant du malade.

3) L'observation 4, illustre combien l'oxygénation parfaite est indispensable chez les cardiaques.

Une anoxie, si courte soit-elle, entraîne un état de collapsus prolongé nécessitant la mise en œuvre de vaso-presseurs très puissants.

4) Le seul cas de nécrose relevé parmi toutes les observations de malades traités par le LÉVOPHED (une centaine depuis juin 55) est dû à :

a) L'utilisation d'une concentration très forte (4 fois plus forte que celle employée habituellement), mais cela était nécessaire pour maintenir la tension à un niveau compatible avec les fonctions vitales de la malade.

b) La longue durée de la perfusion (3 jours).

c) L'infiltration dans l'atmosphère cellulo-graisseuse périveineuse de quelques centimètres cubes de LÉVOPHED.

Nous n'avions pas dans ce cas, comme nous l'avons fait plus tard avec succès, infiltré largement la région atteinte avec de la novocaïne à 1/200.

Une greffe cutanée secondaire a réparé cet accident.

5) Dans tous les cas, alors que la néosynéphrine à doses importantes avait été inefficace, le LÉVOPHED a fait constamment remonter la tension à un niveau adéquat.

II. — COLLAPSUS HEMORRAGIQUE

N° 6 : OBSERVATION DE GA..., Marie, 46 ans, opérée le 22-2-57.

DIAGNOSTIC : sténose aortique et sténose mitrale.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	50 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 30 cg de Pentothal, 15 mg de D-Tubocurarine, 20 mg de Dolosal, 25 mg de Phénergan. La tension artérielle est alors à 12/7, la malade est rose, ses pupilles sont en myosis.

2. *Temps chirurgical* : durée 1 h. 30.

Après le passage du dilateur aortique, il se produit une déchirure ventriculaire entraînant une hémorragie abondante (200 cc environ).

La tension chute à 4. On installe alors une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé) et on accélère la transfusion sanguine. La tension remonte très vite à 13.

En fin d'intervention la tension se maintient à 13; la malade se réveille sur la table.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Abord thoracique gauche avec résection de la cinquième côte.

On se dirige d'abord vers les lésions aortiques. On se sert du dilateur qu'on ouvre deux fois.

L'exploration mitrale montre une sténose très serrée. Le dilateur obtient un orifice d'un doigt et demi.

Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Après le transport de la salle d'opération au poste de réanimation, la tension passe de 13 à 8; on accélère le débit de la perfusion de LÉVOPHED et on le règle de façon à ce que la tension reste aux alentours de 11.

La malade est maintenue sous perfusion de LÉVOPHED pendant deux jours. On l'arrête avec les précautions d'usage.

DISCUSSION :

De ce cas assez rare où l'hémorragie au niveau du cœur n'a entraîné qu'un collapsus périphérique, l'impression qui domine est que le LÉVOPHED en perfusion veineuse continue avait immédiatement rétabli un tonus vasculaire suffisant pour permettre d'emblée la pleine efficacité de la compensation sanguine.

III. — INEFFICACITE DES CONTRACTIONS CARDIAQUES

N° 7 : OBSERVATION DE A... K..., Kaci, 21 ans, opéré le 9-6-55.

DIAGNOSTIC : sténose aortique et sténose mitrale.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	120 mg
Dolosal . . .	100 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	$\frac{1}{4}$ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 50 cg de Pentothal, 15 mg de D-Tubocurarine. La tension artérielle est alors à 10.

2. *Temps chirurgical* : durée 2 heures.

Au moment des manipulations, après les prises de pression intracardiaque, on note une baisse tensionnelle à 6. La néosynéphrine injectée à la dose de $\frac{3}{4}$ de mg en trois fois est inefficace.

L'électrocardiogramme révèle que la durée des complexes QRS est augmentée.

On installe une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé). La tension remonte rapidement à 9.

Le passage du valvulotome aortique s'accompagne d'une hémorragie importante (400 cc) qui entraîne une inefficacité des contractions cardiaques. On injecte alors dans le ventricule gauche 2 cc de chlorure de calcium et $\frac{4}{10}$ de mg de LÉVOPHED. On accélère la transfusion sanguine et la perfusion de LÉVOPHED. Les contrac-

tions cardiaques redeviennent parfaitement efficaces; la tension artérielle qui était inaudible est réentendue à 9.

A la fin de l'intervention, la tension est à 10, le malade se réveille sur la table. On arrête la perfusion de LÉVOPHED. L'hémorragie a été largement compensée.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie par la quatrième côte.

L'exploration montre une pachypleurite importante, un gros cœur avec un gros ventricule gauche.

Pour la valvulotomie aortique on se sert du valvulotome de DUBOST qu'on ouvre deux fois.

Pour la commissurotomie mitrale, on se sert du dilatateur qui obtient un orifice de deux doigts. Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Simple. La perfusion de LÉVOPHED ne sera pas réinstallée.

N° 8 : OBSERVATION DE P..., Guy, 16 ans, opéré le 10-8-55.

DIAGNOSTIC : persistance du canal artériel n'entraînant pas de troubles fonctionnels (découverte à la suite d'un examen systématique).

PRÉMÉDICATION :

— la veille :	suppo-Nembutal . . .	60 mg
— le matin :	Phénergan . . .	25 mg
	Morphine . . .	1 cg
	Atropine . . .	1/4 mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : léger bucking à l'intubation, après 50 cg de Pentothal et 6 mg de D-Tubocurarine. La tension artérielle est alors à 10.

2. *Temps chirurgical* : durée 3 heures.

Lors du serrage de la soie, le canal coupe. Il se produit une hémorragie brutale et importante, suivie d'inefficacité des contractions cardiaques. La réanimation cardiaque comprend d'abord de l'adrénaline et du chlorure de calcium qu'on injecte dans le ventricule gauche; en même temps on essaie de compenser l'hémorragie.

L'adrénaline et le chlorure de calcium restant sans effet on injecte dans le ventricule gauche 3/10 de mg de LÉVOPHED et on installe une perfusion intraveineuse de ce médicament. Le cœur fibrille, la défibrillation électrique et l'accélération de la perfusion de LÉVOPHED sont efficaces. Le cœur repart en rythme sinusal.

En fin d'intervention la tension artérielle est à 9.

Le malade a reçu au total :

5 litres de sang;
1 litre de Dextran;
500 cc de plasma;
500 cc de sérum glucosé.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Incision de CRAWFORD; on note la persistance d'un canal artériel qui est court mais peu large. On place un lac et une soie; lors du serrage de la soie, le canal coupe, le lac de coton est inutilisable.

Hémostase : du côté de l'artère pulmonaire on place une ligature en masse du côté de l'aorte; déchirure au fur et à mesure de l'hémostase; on place un surjet sur la plaie aortique et une ligature en masse qui paraissent étanches.

En fin d'intervention, il existe un important suintement en nappe qui s'écoule par le drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Le malade est remis au poste de réanimation à 12 heures. Il est peu conscient, mais a récupéré ses réflexes.

Il est maintenu sous perfusion sanguine et sous perfusion de LÉVOPHED. La tension se stabilise aux alentours de 9 durant toute la journée. Décès à 20 heures.

N° 9 : OBSERVATION DE TH..., Irène, 27 ans, opérée le 19-10-55.

DIAGNOSTIC : rétrécissement aortique. Malade en très mauvais état, présentant un angor d'effort et une hypertension ventriculaire gauche modérée.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	90 mg
Dolosal . . .	100 mg
Atropine . . .	$\frac{1}{4}$ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : intubation facile après injection de 45 cg de Pentothal, 18 mg de D-Tubocurarine.

La tension artérielle est alors à 13.

2. *Temps chirurgical* : durée 2 h. 30.

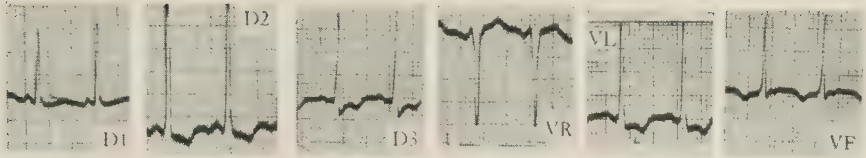
Dès l'ouverture du péricarde on note une baisse tensionnelle et des modifications électrocardiographiques. Les hémorragies consécutives aux différents passages du dilateur font tomber la tension artérielle à 5; en même temps à l'électrocardiogramme on notait un abaissement du voltage et des signes d'inefficacité. On installe une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé) et on accélère le débit de la perfusion de sang.

Sous LÉVOPHED la tension se maintient aux environs de 9; la malade est rose, ses pupilles sont en myosis.

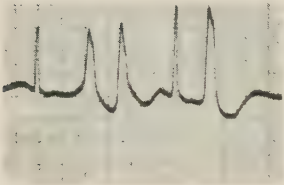
A la fermeture du ventricule survient une hémorragie importante (400 cc environ) le cœur redevient inefficace. En raison de la plaie du cœur, le massage s'avère impossible mais l'injection de chlorure de calcium intracardiaque, jointe à l'accélération du débit de la perfusion de LÉVOPHED rétablit la contractilité; la tension remonte à 11/7.

A la fin de l'intervention la tension est stable à 11; on arrête le LÉVOPHED.

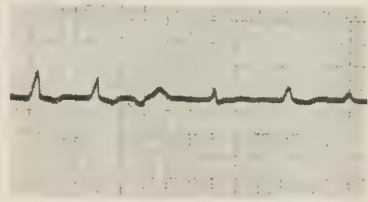
OBSERVATION N° 9



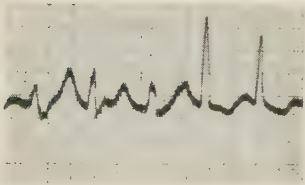
I. — Début de l'intervention H. V. G. — rythme sinusal à 120.



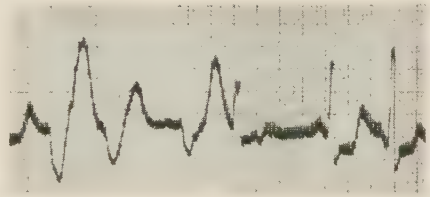
II. — Ouverture du péricarde
Extra-systoles auriculaires et
ventriculaires.



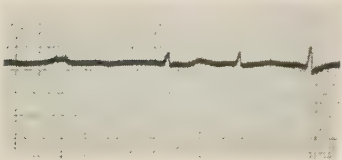
VI. — Fermeture du ventricule
2^{me} période d'inefficacité.



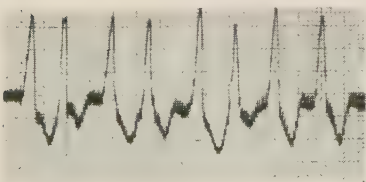
III. — Passage du dilateur
Extra-systoles auriculaires.



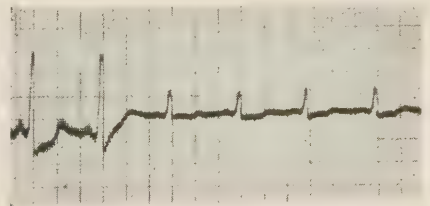
VII. — Cl_2Ca intra-cardiaque. — Fin du bloc intra-
cardiaque. — Début de la contraction ventricu-
laire normale. — Signes d'ischémie sous-endo-
cardique.



IV. — Première période d'inefficacité
Abaissement du voltage, rythme nodal.



V. — Salves de tachycardie ventriculaire,
Lévophed.



VIII. — Accélération du Lévophed.
Disparition de l'ischémie sous-endocardique.
Rythme sinusal à 100.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie antéro-latérale gauche avec résection de la sixième côte. L'explorateur montre un gros cœur avec un ventricule gauche dilaté.

Temps opératoire : on fait une ouverture punctiforme du ventricule et on place une bourse, le passage du dilatateur est difficile, on le passe deux fois. La paroi pendant ces manœuvres se déchire jusqu'à la bourse. On ferme la brèche mais il survient une hémorragie importante qui est compensée. Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Simple.

On ne reprendra pas la perfusion de LÉVOPHED.

N° 10 : OBSERVATION DE KN..., Stéphanie, 43 ans, opérée le 26-5-56.

DIAGNOSTIC : rétrécissement mitral en fibrillation auriculaire et présentant des signes d'œdème pulmonaire.

PRÉMÉDICATION :

— la veille : suppo-Nembutal . . .	120 mg
— le matin : suppo-Nembutal . . .	60 mg
Dolosal . . .	75 mg
Phénergan . . .	25 mg
Atropine . . .	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : (9 h.) Intubation facile après injection de 35 cg de Pentothal, 15 mg de D-Tubocurarine, 20 mg de Dolosal, 25 mg de Phénergan.

La tension est alors à 10,5/7. La mise en décubitus latéral provoque une baisse de la tension à 8/6. Des extrasystoles sont signalées à l'électrocardiogramme. La tension remonte ensuite spontanément à 10/7.

2. *Temps chirurgical* : durée 3 heures. (9 h. 35.)

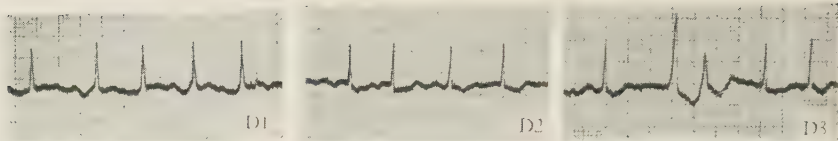
L'ouverture du thorax se fait sans incident. Le poumon apparaît effectivement œdématisé à l'ouverture de la plèvre. Lorsqu'on ouvre le péricarde on s'aperçoit de la quasi-inexistence de l'auricule. L'oreillette est très petite et d'abord très difficile.

On met alors la malade en décubitus plus marqué et on élargit l'incision pour permettre un accès plus facile sur le cœur.

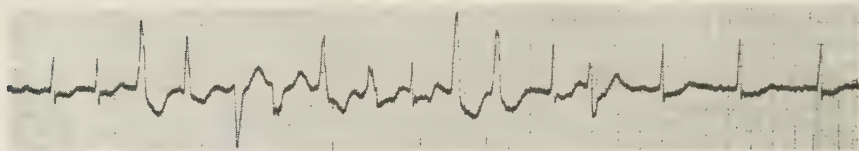
Devant une nouvelle baisse de la tension à 8/6 et la bradycardie persistante (pouls à 60) on fait des injections intraveineuses répétées de 5 mg de Tonédrone qui ramènent la tension à 9, mais de façon fugace. On pratique la valvulotomie.

En raison de la constitution anatomique particulière de la malade, la bourse de sécurité pour le passage du doigt et du valvulotome ayant dû être faite en grande partie sur l'oreillette, le clampage à chaque manœuvre est beaucoup moins efficace que lorsque la bourse est réalisée sur l'auricule et la malade se trouve perdre à chaque fois une quantité importante de sang qu'il est difficile de remplacer à

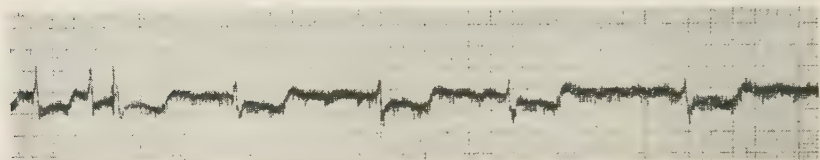
OBSERVATION N° 10



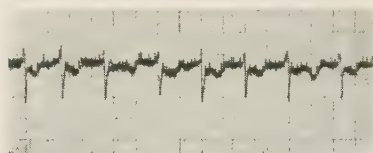
I. — Début de l'intervention : fibrillation auriculaire, rythme à 120.



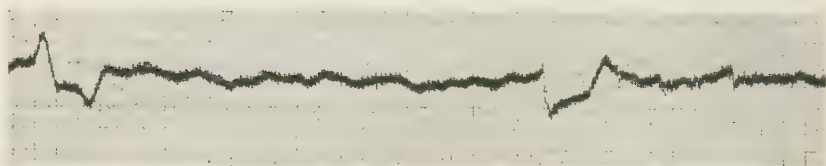
II. — Passage du valvulotome, extra systoles auriculaires et ventriculaires.



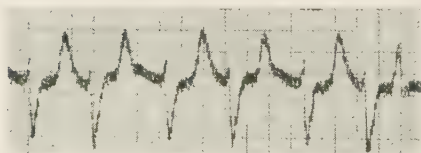
III. — Bloc auriculo-ventriculaire; première période d'inefficacité.



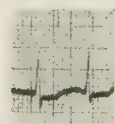
IV. — Ischiémie sous-endocardique, Cl_2Ca intra-veineux, Lévophed à la seringue.



V. — 2^{ème} période d'inefficacité - massage, Lévophed, Cl_2Ca intra-cardiaques.



VI. — Perfusion de Lévophed, rythme ventriculaire.



VII. — Accélération de la perfusion, retour à la fibrillation auriculaire initiale.

la même cadence, malgré la mise en marche de l'appareil de Jouvet électrique.

Entre 11 h. et 11 h. 10 la malade est en retard de 300 cc de sang. Elle ne supporte pas ce déséquilibre et on observe :

A 11 h. 10 *une première période d'inefficacité cardiaque.*

Le traitement consiste en l'injection intraveineuse de 4 cc de chlorure de calcium et de 1/10 de cc de LÉVOPHED.

Le cœur repart alors à son rythme initial. La tension est réentendue à 13,5 de maxima.

La malade n'est pas cyanosée, ses deux pupilles sont en myosis.

A 11 h. 30, après une hémorragie de 100 g de sang se produit brusquement *une nouvelle période d'inefficacité des contractions cardiaques* plus marquée que la précédente.

On n'entend plus la tension artérielle, la malade présente une cyanose des lèvres et une mydriase importante.

On masse le cœur et on injecte intracardiaque, 2/10 de mg de LÉVOPHED et 4 cc de chlorure de calcium. On injecte 1/10 de cc intraveineux de LÉVOPHED et on accélère la perfusion sanguine (elle reçoit au total 1 litre 350). L'électrocardiogramme ne montre pas à proprement parler d'arrêt cardiaque, mais une dépression très importante du voltage et des salves de tachycardie ventriculaire.

A l'électro-encéphalogramme le tracé est plat, signe d'inactivité cérébrale.

A 11 h. 45 devant l'absence de récupération de la malade et malgré l'état œdémateux du poumon, on décide d'installer une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

Le débit initial est de 12 gouttes par minute.

En quelques secondes on note :

A l'électrocardiogramme une reprise du rythme initial de fibrillation auriculaire;

A l'électro-encéphalogramme la reprise d'une légère activité cérébrale, le tracé est cependant encore plat.

La tension est réentendue à 6.

La mydriase régresse. La malade reprend une respiration spontanée.

La fermeture du thorax s'effectue sans incident.

La malade a repris complètement sa respiration spontanée. Sa

tension est remontée à 9. Elle y est maintenue par un débit de 24 puis de 12 gouttes par minute.

Des signes de réveil se font de plus en plus nets, obligeant à une réinjection de 2 cg de pentothal pour permettre la fin de l'intervention.

On constate à ce moment un œdème bilatéral de la cornée.

L'aspiration trachéale ne ramène aucune expectoration mousseuse. On extube la malade lorsqu'elle ne tolère plus sa sonde. Elle est remise au poste de réanimation parfaitement consciente et maintenue sous perfusion de LÉVOPHED (coulant à un débit de 6 gouttes/minute) et sous perfusion de sang.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie gauche, agrandie jusqu'à l'omoplate.

On trouve une énorme artère pulmonaire, une très grosse veine pulmonaire supérieure gauche, une oreillette non dilatée, une auricule inutilisable. On décide de passer par la face gauche de l'oreillette, on tombe sur un caillot blanc adhérent qu'on décolle. L'orifice mitral est très rétréci, on passe deux fois le valvulotome. Après les passages du valvulotome, le cœur est déprimé puis inefficace. Grâce au chlorure de calcium et à la noradrénaline intracardiaque, il redevient efficace.

La fermeture de l'oreillette est difficile.

Ensuite fermeture habituelle.

SUITES OPÉRATOIRES :

Sans incidents, le maintien d'une tension à 10 nécessite la poursuite de la perfusion de LÉVOPHED jusqu'à 5 heures de l'après-midi et la transfusion de 750 cc de sang.

N° 11 : OBSERVATION DE B..., Marie, 3 $\frac{1}{2}$ ans, opérée le 8-7-55.

DIAGNOSTIC : tétralogie de Fallot avec, en outre, dextrocardie et malformation cardiaque complète.

Une première intervention le 22-6-55 se réduit à une exploratrice, en raison de l'état général inquiétant, d'une chute de la tension artérielle brutale et de troubles de conduction. Réintervention le 8-7-55.

PRÉMÉDICATION :

— la veille :	Gardénal	.	.	.	.	6	cg
— le matin :	Gardénal	.	.	.	.	5	cg
	Phénergan	.	.	.	.	14	mg
	Largactil	.	.	.	.	14	mg
	Atropine	.	.	.	.	$\frac{1}{4}$	mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction* : (9 heures). L'anesthésie est commencée avec de l'éther à la compresse puis du cyclopropane et 6 mg de D-Tubocurarine.

Intubation facile, entraînant cependant une accélération du pouls à 180, une baisse de la tension artérielle de 10 à 8, un élargissement de QRS à l'électrocardiogramme. Ce bloc disparaît dix minutes après.

2. *Temps chirurgical* : durée 2 heures.

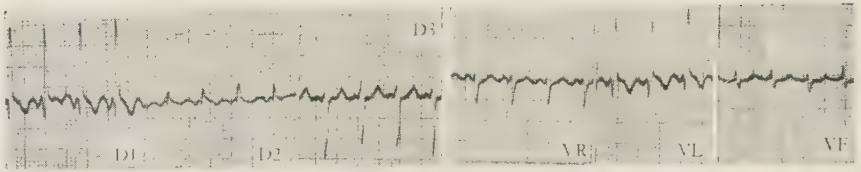
A 10 heures, la tension artérielle est à 7. On note une réapparition du bloc avec une tachycardie à 200; la néosynéphrine injectée à la dose de $\frac{1}{2}$ mg en deux fois, n'a qu'un effet hypertensif fugace.

A 10 h. 25, dix minutes après l'ouverture de la plèvre, la tension artérielle tombe à 0, le cœur se met en rythme ventriculaire. On injecte 2 cc de calcium dans le ventricule gauche et on installe une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

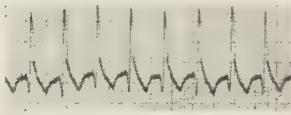
La tension artérielle remonte aux environs de 9; le rythme devient sinusal. On règle le débit de la perfusion pour maintenir la tension aux alentours de 9.

En fin d'intervention la tension est stable à 9. L'enfant se réveille sur la table.

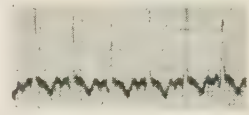
OBSERVATION N° 11



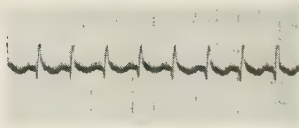
I. — Début de l'intervention : tracé typique de dextrocardie avec H. V. D., rythme sinusal à 120.



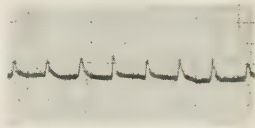
II. — Bloc auriculo-ventriculaire, rythme à 180.



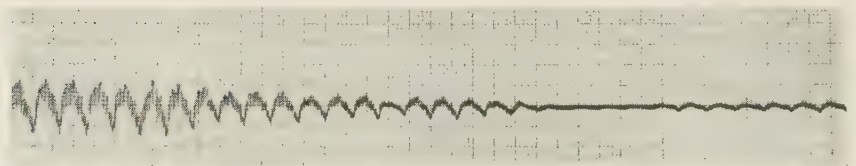
III. — Rythme sinusal à 170.



IV. — Abaissement du voltage, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie nodale à 180.

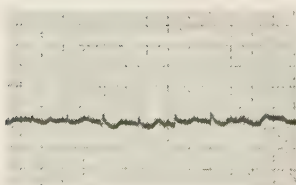


V. — Tension : 0, tachycardie nodale.

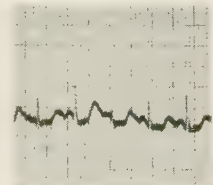


VI. — Tachycardie ventriculaire à 240.

Arrêt cardiaque.



VII. — Cl_2Ca intra-cardiaque. Ebauche de rythme sinusal à 175.



VIII. — Lévo-phédrine: rythme sinusal à 165.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie antérieure droite dans le deuxième espace.

L'exploration montre une artère pulmonaire droite, grosse mais courte, une grosse artère sous-clavière. Anastomose azygos dorsale sous-clavière, termino-terminale, surjet BLALOCK en arrière, points séparés en avant. Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Le premier jour, retour au poste de réanimation à 12 heures.

Par suite du transport, la tension artérielle qui était à 9, tombe à 6 $\frac{1}{2}$; ellee remonte rapidement par l'accélération du débit de la perfusion de LÉVOPHED; elle se maintient aux environs de 8 avec un débit de 4 gouttes par minute.

A 14 h. 40, on arrête le LÉVOPHED avec les précautions habituelles, la tension se maintient à 8/5.

Dans les jours suivants pas d'incident.

DIAGNOSTIC : sténose pulmonaire déjà opérée.

Le malade est en décompensation cardiaque complète avec un très gros cœur, gros foie, ascite, œdèmes et très mauvais état général.

On décide d'intervenir sous *réfrigération* pour pouvoir éventuellement clamper la veine cave et ouvrir le cœur et l'artère pulmonaire.

PRÉMÉDICATION :

— la veille :	suppo-Nembutal	120 mg
— le matin :	Dolosal	100 mg
	Atropine	¼ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction et installation du malade* : le malade est amené en salle d'opération à 8 h. 30 très cyanosé. Intubation facile amenant une amélioration frappante de l'oxygénation pendant 10 minutes; il est parfaitement bien coloré. A 8 h. 45, premier effondrement tensionnel (ne semble pas tolérer l'éther) et mise en place d'une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé). Remontée de la tension.

2. *Réfrigération* : le malade est placé dans une baignoire contenant de la glace et sa température descend progressivement à 31° en une heure de temps. Bon état général. Arythmie à la sortie du bain. (10 h. 30.)

3. *Temps chirurgical* : durée 3 heures.

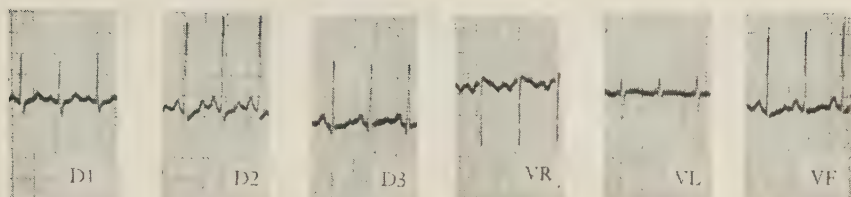
Ouverture de la paroi sans incident mais la tension est constamment maintenue par un débit variable de la perfusion de LÉVOPHED.

Ouverture des plèvres et du péricarde également sans incident.

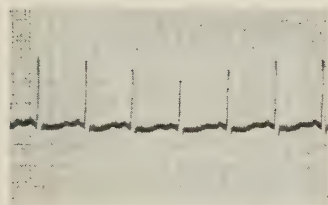
Mais dès la manipulation du cœur pour la cure des lésions celui-ci devient inefficace et va présenter successivement :

A 12 h. 40, dès le clampage des deux veines caves et le passage du valvulotome, une première fibrillation. Le déclampage des veines caves permet de commencer la réanimation du cœur qui va durer 27 minutes avec : massage cardiaque, défibrillation n'apportant aucun résultat mais un arrêt de 4 minutes 30 secondes, reprise du massage. Injection intracardiaque de 1/10 mg de noradrénaline, le cœur repart en fibrillation.

OBSERVATION N° 12

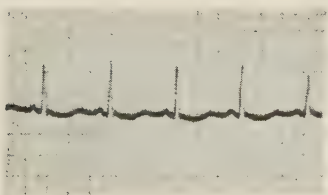
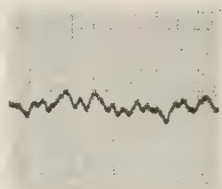


I. — Hypertrophie globale, insuffisance cardiaque. T° = 37° 5.



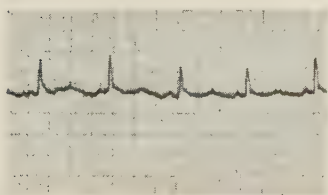
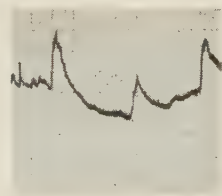
II. — Rythme
sinusal à 140,
T° = 34°.

VI. — Fibrillation
ventriculaire,
Lévophed
intra-cardiaque.



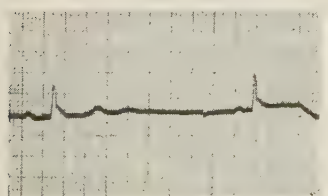
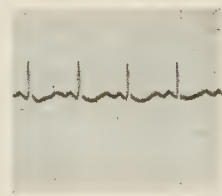
III. — Rythme
sinusal à 95 S-T
sous dénivé
T° = 28°.

VII. — Défibrillation
électrique.



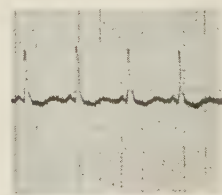
IV. — Clapage
des veines caves et
ouverture de l'artère
pulmonaire
T° = 30°.

VIII. — Lévophed
intra-cardiaque.
Rythme sinusal
T° = 31°.



V. — Rythme
sinusal à 32
5 minutes de
clapage, T° = 30°

IX. — Réchauffe-
ment à 33° 5.



Nouveau choc électrique, rythme ventriculaire régulier; deux minutes après, refrébrillation, injection intraventriculaire gauche de 4/10 mg de noradrénaline : rythme régulier transitoire.

Une minute après : flutter ventriculaire : massage, injection de 3/10 mg de noradrénaline (on note l'installation d'une mydriase importante), de nombreux chocs électriques : le cœur repart en rythme régulier. La tension est réentendue à 10. La mydriase régresse.

A 13 h. 17 : deuxième période de fibrillation qui va durer cette fois huit minutes et qui ne cède qu'à l'injection de 5/10 mg de noradrénaline et à des secousses électriques données à l'aide du courant de ville sur lequel on a branché le défibrillateur. La tension est réentendue à 10, la dilatation pupillaire régresse, la respiration spontanée réapparaît et le malade donne presque tout de suite des signes de réveil.

Fermeture de la paroi : état stationnaire; la tension présente des oscillations importantes entre 12 et 18 de maxima que l'on essaie de régler par un débit approprié de LÉVOPHED.

4. *Surveillance du malade en salle d'opération* : durée 4 heures.

Grâce à la couverture chauffante rebranchée à 13 h. 15, la courbe de température remonte à 39°8 à 14 heures, à 39°4 à 17 h. 45, ce qui permet alors d'arrêter le réchauffement.

On remet le malade toujours intubé dans son lit. On le garde encore une heure en salle d'opération sous perfusion de LÉVOPHED et transfusion de sang (cinquième flacon).

Conduit au poste de réanimation il est encore gardé intubé pendant une heure, puis la sonde est retirée lorsqu'il ne la tolère plus. Sa température est à 36°5, sa tension aux alentours de 10 et le malade est suffisamment conscient pour répondre aux questions.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Thoracotomie gauche dans le quatrième espace agrandie par sternotomie et thoracotomie droite. A l'exploration, adhérences péricardiques importantes, énorme auricule droite, infundibulum pulmonaire très dilaté, artère pulmonaire petite.

Il semble y avoir une sténose valvulaire et infundibulaire (d'après les pressions). On clampé du côté droit, on ponctionne l'infundibulum droit et on passe dans l'anneau pulmonaire les deux valvulotomes de Brock, puis le dilateur. On se dirige ensuite vers la sténose infun-

dibulaire, mais la pince touche le ventricule et n'arrive pas à bien entrer.

Arrêt du cœur en fibrillation; l'exploration montre que l'anneau pulmonaire a été bien ouvert : le doigt passe largement dans le ventricule puis dans l'oreillette à travers l'anneau tricuspide.

Fermeture de la brèche, réanimation du cœur.

Fermeture habituelle.

SUITES OPÉRATOIRES :

Sans complication majeure.

La perfusion de LÉVOPHED est conservée pour maintenir la tension aux alentours de 10 pendant la nuit et arrêtée le lendemain matin vers 10 heures, sans ennui.

N° 13 : OBSERVATION DE J..., St., opérée le 28-10-56, hôpital Broussais.

DIAGNOSTIC : *canal artériel* opéré 6 mois auparavant et dont le souffle s'est reproduit dans les jours qui suivirent la première intervention. On décide d'intervenir, cette fois-ci sous *réfrigération* afin de pouvoir clamper l'aorte suffisamment longtemps, en cas de communication aorto-pulmonaire.

Age de la malade : 28 ans. Bon état général.

PRÉMÉDICATION :

- la veille au soir : 19 h. : Cortisone 50 mg (2 cc)
20 h. : suppo-Nembutal . 120 mg
- le matin : 6 h. : Cortisone 100 mg (4 cc)
Nembutal 60 mg
- 7 h. : Morphine 1 cg
Atropine 1/2 mg I.M.

ANESTHÉSIE :

1. *Induction et installation de la malade* : intubation facile après injection intraveineuse de 35 cg de Pentothal à 1 % et de 12 mg de D-Tubocurarine. Circuit to and fro débitant de l'oxygène et admettant de l'éther qui sera le principal agent d'entretien de l'anesthésie.

Excellent état de la malade : Tension aux chiffres de départ, 13/10; pupilles en myosis; coloration rose.

Dénudation unilatérale. Dans l'autre pied, on pose un trocart simple.

2. *Réfrigération* : durée 1 h. 15.

La malade est placée dans la baignoire, température de départ : 36°8.

La courbe à l'enregistrement amorce une descente qui s'arrête à 35° pour remonter rapidement à 36° tandis que l'anesthésie s'allège. On approfondit celle-ci avec un peu d'éther. De nouveau, descente régulière de la courbe.

La respiration spontanée de la malade est maintenue pendant toute cette période après une courte phase initiale de dépression respiratoire où il avait fallu l'assister. On ne note aucun frisson.

Le brassard mouillé de l'appareil à tension ne permet plus d'entendre celle-ci mais le pouls reste bien frappé, régulier, autour de 80. Bons tracés de l'électrocardiogramme et de l'électro-encéphalogramme.

Progressivement, apparition d'une mydriase sans retentissement sur l'état général. Sortie du bain à 31°.

3. *Temps chirurgical* : durée 3 h. 30.

Au moment de l'incision, la tension est entendue avec une max. à 4. Pose alors d'une *perfusion de néosynéphrine* (10 mg dans 500 cc de sérum glucosé) que l'on relie à l'aide d'un Y à une perfusion de sérum glucosé simple. Et pendant toute la durée d'ouverture du thorax on maintient la tension à 10 de max. à l'aide de l'administration intermittente du vaso-constricteur. La température continue à descendre jusqu'à 29°; on branche la couverture chauffante, ce qui maintient la courbe à ce niveau pendant encore une heure pour la faire remonter ensuite.

Peu après l'ouverture de la plèvre, on commence à passer du sang et pour faciliter la respiration contrôlée et les réinsufflations pulmonaires périodiques, on fait une seule réinjection de 2 cg de Pentothal et de 1,5 mg de D-Tubocurarine.

Les pupilles sont de nouveau en myosis.

Toutefois, si l'aspect de la malade n'est pas alarmant sa tension est difficile à stabiliser. Pendant la période de dissection des vaisseaux, on note deux chutes tensionnelles et peu après la ligature du canal artériel, il est subitement impossible d'entendre la tension (quelques battements à 3); le pouls est imprenable, *les contractions cardiaques inefficaces*.

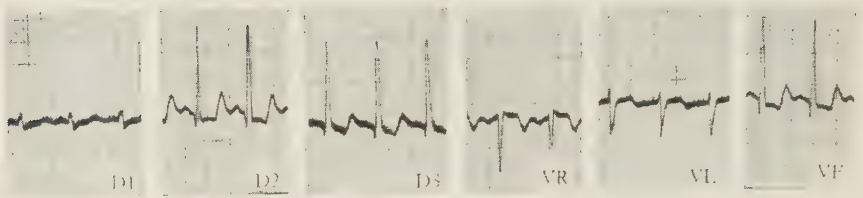
On injecte aussitôt 6 cc de chlorure de calcium (en deux fois) et on décide de poser une *perfusion de LÉVOPHED* (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

IMMEDIATEMENT on réentend la tension à 11/7. La tonicité du cœur est bien meilleure et les tracés de l'électrocardiogramme et de l'électro-encéphalogramme s'améliorent.

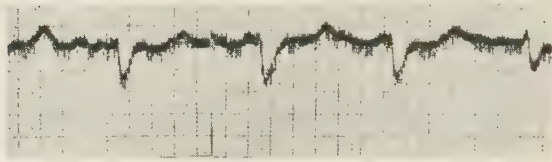
Dès lors la fermeture du thorax peut s'achever sans incident. La courbe de température remonte lentement mais régulièrement et la malade donne ses premiers signes de réveil à 30°2 (larmolement, mouvements des paupières et de la tête). La tension se maintient autour de 10 avec un débit de la perfusion à 12 gouttes/minute, puis 10 gouttes/minute.

Suture de la peau.

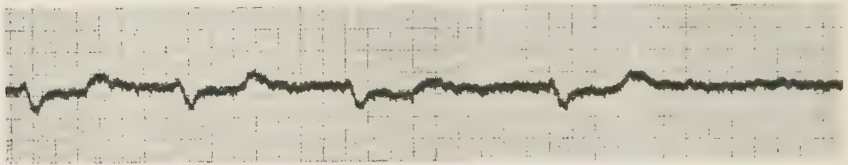
OBSERVATION N° 13



I. — Réfrigération H. V. G., rythme sinusal.

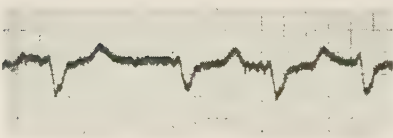


II. — Incision, rythme ventriculaire, bloc intra-cardiaque à 50.

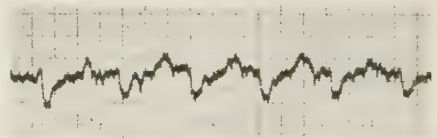


III. — Inefficacité cardiaque.

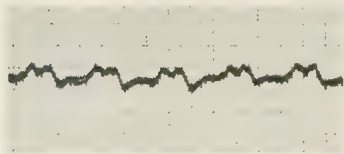
Arrêt cardiaque.



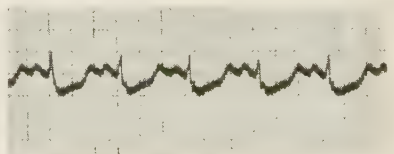
IV. — Injection de chlorure de calcium.
Accélération du rythme ventricul. à 65.



V. — Réinjection de chlorure de calcium.



VI. — Lévophed,
retour au rythme sinusal à 100.



VI. — Accélération du Lévophed,
rythme sinusal à 100.

4. *Surveillance de la malade en salle d'opération* : durée 3 h. 30.

L'intervention étant terminée, la malade est remise sur le dos et enveloppée complètement par la couverture chauffante. Dans cette manœuvre, le trocart dans lequel était placée la perfusion de LÉVOPHED *sort de la veine* (on avait gardé la veine dénudée pour passer le sang à cause des risques énormes d'hémorragie présentés par les tissus vasculaires très enflammés) et il passe sous la peau une certaine quantité de noradrénaline. Pensant à la réputation de toxicité de cette drogue pour les tissus et aux observations d'escarres rapportées, on fait aussitôt une large infiltration de la cheville et du mollet avec de la novocaïne diluée (1/200) en répétant toutes les vingt minutes une injection infiltrante de 20 cc.

Une heure après la fin de l'intervention la température est à 31°8.

La malade est parfaitement consciente, répondant par des signes à ce qu'on lui demande : elle entend qu'on lui parle mais elle ne souffre pas.

Une heure après : sa température est à 32°8.

Son état est excellent, sa tension se maintient depuis trois quarts d'heure à 12/9 avec une perfusion de LÉVOPHED à 2 gouttes/minutes; on décide d'arrêter celle-ci et de la remplacer par un flacon de sang. En outre, comme elle ne tolère plus son tube, on décide également de l'extuber après une aspiration trachéale soigneuse.

Elle se plaint aussitôt du froid.

Une heure encore après, sa température est à 34°8.

Elle reçoit de l'O₂ au masque; elle commence à souffrir; sa tension trois quarts d'heure après l'arrêt du LÉVOPHED est toujours à 12/9.

A 17 heures sa température est à 35°.

Son état est excellent, la malade est alors remise dans son lit préalablement réchauffé.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Incision de CRAWFORD. Nombreuses adhérences pulmonaires et vasculaires qu'il est difficile mais possible de libérer. L'exploration des lésions montre qu'il existe un thrill au niveau du canal artériel qui disparaît par la pression. Malheureusement on est en présence d'une région très inflammatoire qui saigne au moindre contact avec un aspect de médiastinite autour d'un canal artériel infecté.

Intervention incomplète et décevante.

Il est impossible, en effet, d'isoler l'aorte entourée d'un tissu dur, hémorragique. Elle est d'ailleurs dilatée, présentant un *anévrisme* qui commence au niveau de la carotide gauche englobe la naissance de la sous-clavière, également dilatée, et se termine à l'union de la portion horizontale et de la portion descendante.

Du côté de l'artère pulmonaire le canal aboutit à la bifurcation. Du côté intrapéricardique on peut libérer le tronc pulmonaire, mais dans la région extrapéricardique, l'artère est entourée d'une gangue inflammatoire dure et hémorragique.

La première tentative de ligature déchire l'artère pulmonaire gauche. La brèche est colmatée mais la région interdite. On passe alors un fil au large sans repérage précis autour du canal artériel, deux autres fils passés ainsi diminuent le thrill sans qu'il soit possible à aucun moment de le faire cesser.

Conclusion : nécessité d'instaurer un traitement anti-inflammatoire pour obtenir des possibilités de dissection en prévision d'une intervention ultérieure du type anévrisme de la crosse.

SUITES OPÉRATOIRES :

Sans incident : on n'observe ni chute tensionnelle, ni escarre au niveau de la jambe.

AU TOTAL : l'anesthésie a nécessité 37 cg de Pentothal à 1 %, 13,5 mg de D-Tubocurarine.

La malade a reçu : 100 cc d'une perfusion de néosynéphrine; 50 cc d'une perfusion de LÉVOPHED; 800 g de sang pendant l'intervention pour compenser les pertes; 150 g de sang après l'arrêt du LÉVOPHED.

Et on a infiltré la jambe à l'aide de 120 cc de novocaïne à 1/200.

N° 14 : OBSERVATION DE B... H... H..., Yasmina, 16 ans, opérée le 29-11-56.

DIAGNOSTIC : rétrécissement mitral avec insuffisance mitrale probable en insuffisance ventriculaire droite et en fibrillation auriculaire.

Etat général effroyable (poids 27 kilos). La maladie est arrivée au stade ultime de son évolution. L'enfant, d'ailleurs mal développée, est positivement moribonde lorsqu'elle est mise sur la table d'opération. L'intervention semble le seul espoir de survie, si elle est supportée.

PRÉMÉDICATION :

- la veille : Cortisone . . . 50 mg
 Morphine . . . 5 mg
- le matin : Cortisone . . . 50 mg
 Morphine . . . 5 mg
 Atropine . . . $\frac{1}{4}$ mg

ANESTHÉSIE :

1. *Induction et essai de réfrigération.*

Au départ la tension artérielle est à 11/8.

Après un quart d'heure d'oxygénation, l'induction est commencée par l'injection lente de 25 cg de Pentothal à 1 % relayé par de l'éther administré en goutte à goutte, qui est bien toléré.

On installe une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

L'intubation entraîne une phase de cyanose qui régresse un peu à l'oxygénation. La tension artérielle est inaudible dès ce moment, mais le pouls reste perceptible.

La malade est alors enveloppée dans une couverture froide (elle ne supporterait pas une réfrigération par immersion). Elle est toujours sous perfusion continue de LÉVOPHED.

Bientôt, la malade se cyanose, la tension artérielle est imprenable, une bradycardie apparaît, on injecte alors 1/8 de mg d'atropine.

Pendant une demi-heure, on note la persistance de cette cyanose avec tension imprenable et pouls intermittent mais il n'apparaît pas de mydriase.

A l'électrocardiogramme, s'inscrivent des salves de tachycardie ventriculaire.

A l'électro-encéphalogramme les ondes sont aplaties.

La température est alors à 36°6.

Puis le cœur devient vraiment inefficace, le pouls est tout à fait imperceptible; on accélère le débit de la perfusion de LÉVOPHED, on injecte par voie intraveineuse 2 cc de chlorure de calcium et on décide d'intervenir le plus rapidement possible, ce qui permettrait de faire un massage cardiaque, le cas échéant.

2. Temps chirurgical : durée 1 h. 30.

a) Phase d'ouverture du thorax. Pendant toute cette période : la tension artérielle reste imprenable malgré le rythme rapide de la perfusion de LÉVOPHED (30 gouttes par minute). Le pouls est extrêmement rapide et perceptible à la temporale. La température centrale est à 36°. Après l'ouverture du péricarde, la tension artérielle est réentendue à 8; on ralentit le rythme de la perfusion de LÉVOPHED.

La température est à 35°6.

b) Phase de commissurotomie. La dilatation amène une amélioration des signes cliniques, la malade rosit, sa tension se maintient à 8.

c) Phase de fermeture du thorax. Pendant toute cette période, la tension artérielle se maintient à 9; le pouls est excellent et bien frappé; la température est à 36°.

On décide alors d'arrêter la perfusion de LÉVOPHED (la malade en a reçu 300 cc); on la remplace par un flacon de sang pour compenser les pertes d'ailleurs peu importantes.

La malade reprend une respiration spontanée satisfaisante mais ne présente ni réflexe cutané plantaire, ni réflexe ostéotendineux. On injecte deux ampoules de coramine par voie intraveineuse.

La malade présente des signes de réveil net : intolérance au tube endotrachéal, tendance au rejet de la canule de Mayo quand brusquement on note à l'électro-encéphalogramme un aplatissement des ondes cérébrales; cliniquement d'ailleurs, la malade se rendort.

Sa tension artérielle se maintient à 9, sa respiration spontanée est conservée mais elle est beaucoup moins rose qu'après la commissurotomie, ses lèvres en particulier sont très cyanosées.

On lui injecte 8 ampoules de cocarboxylase en cinq fois.

L'électro-encéphalogramme semble par moments s'améliorer mais l'état clinique reste inchangé (l'enfant est toujours très endormie et très cyanosée).

On arrête la perfusion de sang (elle a reçu 300 g).

On injecte une ampoule de Maxiton en deux fois qui entraîne une amélioration à l'électro-encéphalogramme.

Cliniquement la malade se réveille; on note des tentatives de rejet de la sonde endotrachéale, un larmoiement important.

Une augmentation de l'amplitude respiratoire et une coloration plus rose des lèvres.

On met progressivement la malade en position semi-assise qui semble mieux tolérée.

On réinjecte une ampoule de cocarboxylase, une demi-ampoule de maxiton. Elle bouge la tête, réagit fortement à l'aspiration endotrachéale et l'intolérance au tube fait extuber la malade qui fait alors des efforts pour tirer la langue, sur la demande.

Pendant une demi-heure encore on note une alternance de signes de réveil et de phases d'assoupissement. La température remonte à 36°8.

On installe une solution de sérum glucosé hypertonique (125 cc avec 15 unités d'insuline).

Finalement, les tracés électro-encéphalographiques et électrocardiographiques étant bons, la malade semblant parfaitement consciente (elle pleure et tire la langue sur la demande) on décide de la remettre dans son lit.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE :

Rétrécissement mitral, certainement pas pur, avec décompensation cardiaque très avancée. L'état général est tellement atteint que l'on hésite à opérer craignant la mort sur la table au cours des divers temps opératoires.

L'anesthésie étant mal supportée, on interrompt la réfrigération et on pratique une commissurotomie immédiate et rapide. Très gros cœur augmenté surtout au dépens du cœur droit. Il y a un abondant liquide péricardique, dont l'évacuation semble améliorer la situation.

L'auricule est très en arrière, elle n'est pas thrombosée; on passe le doigt nu car l'orifice est étroit. L'oreillette est très grosse, les valves mitrales largement calcifiées. La calcification se prolonge sur un pilier. L'orifice mitral est très serré (il n'admet que la pointe du doigt) mais il existe une importante régurgitation. Un simple coup de doigt ouvre l'orifice, obtenant deux doigts mais la régurgitation augmente.

L'auscultation semble montrer aussi une lésion tricuspidiennne probablement fonctionnelle.

Fermeture habituelle. Drain pleural.

SUITES OPÉRATOIRES :

Le retour au poste de réanimation s'effectue à 12 h. 45.

La malade est consciente, sa tension artérielle est à 8. Son pouls à 88.

La tension se maintient à 8/5 jusqu'à 15 h. 30; à ce moment le visage se cyanose brusquement, la respiration s'affaiblit; l'injection intracardiaque d'adrénaline est inefficace.

N° 15 : OBSERVATION DE G..., opéré le 19-12-56.

DIAGNOSTIC : état de mal angineux (5 crises par jour survenant même en l'absence d'effort) chez un malade présentant des signes d'insuffisance ventriculaire gauche et des signes d'atteinte coronarienne.

Intervention proposée; talcage du péricarde.

COMPTE RENDU OPÉRATOIRE ET ANESTHÉSIQUE :

Induction sans incident, pendant toute la période d'ouverture du thorax la tension se maintient à 13-11, mais peu après la résection d'une plaque du péricarde et dès le badigeonnage léger de l'épicarde avec une solution de phénol à 92 °₀₀, on observe un aspect inquiétant du cœur : tachycardie à 160 puis inefficacité avec effondrement tensionnel.

La situation est rétablie par une *perfusion de sérum glucosé*, 500 cc, avec 2 cc de LÉVOPHED, administrée suivant un débit de 40 gouttes, puis 20 gouttes par minute et la tension est réentendue à 13-11.

Talcage habituel et fermeture du thorax suivant la technique habituelle.

Quelques minutes après le pansement, on observe une mydriase brutale, une chute de tension. Le cœur ne bat plus. Réouverture immédiate de la thoracotomie et massage cardiaque. Débit de la perfusion 30 gouttes par minute, le cœur rebat.

Pendant une heure toutefois, il ne sera efficace que dans les minutes qui suivent : soit le massage, soit l'injection d'adrénaline intracardiaque, soit l'injection de chlorure de calcium intracardiaque.

On maintient une bonne irrigation cérébrale (témoins, le myosis et les ondes obtenues par l'électro-encéphalogramme).

Mais bientôt apparaît à l'électro-cardiogramme une dissociation auriculo-ventriculaire et si la tension est maintenue à 10 par la perfusion de LÉVOPHED, les périodes d'efficacité se font de plus en plus courtes, des lésions d'infarctus étendues pouvant seules expliquer cet état.

Le cœur semble lésé de façon irréversible. On décide de refermer le thorax. Arrêt définitif pendant cette fermeture.

Autopsie : infarctus massif du myocarde survenu pendant l'intervention.

DISCUSSION :

Trois points sont à préciser concernant ces 9 cas d'inefficacité des contractions cardiaques.

1. *L'état des sujets :*

Tous les malades sauf deux (8, 13) étaient de très mauvais cas. Il y a eu trois réinterventions : deux ont été faites sous réfrigération, une sans réfrigération.

On a essayé deux interventions de sauvetage :

- une chez une moribonde, c'était la seule chance de survie;
- une chez un malade en état de mal angineux (5 crises par jour).

2. *Les causes de l'inefficacité :*

- a) L'hémorragie brutale ou répétée dans 4 cas (obs. n^{es} 7, 8, 9, 10);
- b) L'état cardiaque antérieur dans 4 cas (obs. 11, 12, 13, 14);
- c) L'infarctus myocardique massif peropératoire (seul décès sur la table d'opération).

3. *La réanimation cardiaque :* elle a compris :

- a) Le LÉVOPHED en perfusion veineuse dans tous les cas;
- b) Le chlorure de calcium intracardiaque ou intraveineux dans les observations 7, 8, 9, 13, 14, 15;
- c) Le LÉVOPHED intracardiaque à des doses variant de 1/10 à 1,3 mg dans les observations 7, 8, 10, 12;
- d) Le sang en fonction des pertes.

RESULTATS

A. — GLOBAUX

— Décès : 3 (obs. 8, 14, 15).

— Survies : 6 (obs. 7, 9, 10, 11, 12, 13).

B. — ANALYSE DETAILLEE

1. INEFFICACITÉ DES CONTRACTIONS CARDIAQUES PAR HÉMORRAGIE : 4 cas.

La réanimation cardiaque a été efficace dans tous les cas. Si l'on a eu à déplorer un décès (obs. 8), il est dû à des hémorragies persistant dans les suites opératoires.

Le LÉVOPHED et le sang ne pouvaient indéfiniment remplacer l'hémostase défaillante.

Il faut, à propos de ces 4 cas, préciser les rôles respectifs du LÉVOPHED intracardiaque et intraveineux dans la réanimation.

a) *Intracardiaque* : associé ou non au chlorure de calcium. Le LÉVOPHED par son action inotrope augmentant la force et l'amplitude des contractions, est un élément local efficace de la réanimation, faisant repartir le cœur à son rythme antérieur.

b) *Intraveineux* : son rôle est double.

S'il est impensable de traiter un collapsus hémorragique ou une inefficacité cardiaque d'origine hémorragique par le LÉVOPHED exclusivement (les travaux américains, orientés dans ce sens, n'ont d'intérêt qu'à titre expérimental) il n'en est pas moins vrai que la noradrénaline est un adjuvant indispensable.

Son action vaso-constrictrice puissante et immédiate a deux effets :

— D'une part en rétrécissant le lit vasculaire, elle adapte le contenu au contenu, permet d'éviter le désamorçage complet de la pompe cardiaque et d'attendre la compensation extrinsèque toujours en retard sur l'hémorragie;

— D'autre part, luttant contre la vasoplégie, secondaire à l'hémorragie, elle mobilise le sang stagnant dans les lacs veineux des organes réservoirs et permet à la compensation sanguine une efficacité totale (ceci est net dans l'observation 10).

c) Les électrocardiogrammes peropératoires accompagnant les observations 9 et 10 sont démonstratifs :

— *Observation 9* : la réanimation cardiaque a comporté le LÉVOPHED intraveineux et le chlorure de calcium intracardiaque. Lors de la deuxième période d'inefficacité des contractions cardiaques (la première avait fait installer une perfusion de LÉVOPHED) l'injection intracardiaque de chlorure de calcium a fait certes repartir le cœur, mais c'est l'accélération de la perfusion de LÉVOPHED qui a entraîné une reprise du rythme sinusal et une disparition des signes d'ischémie sous-endocardique.

— *Observation 10* : très démonstrative de la nécessité du LÉVOPHED en perfusion veineuse continue.

Après une hémorragie de 100 g apparaît pour la seconde fois une phase d'inefficacité des contractions cardiaques. L'apport rapide de sang (la compensation est très supérieure à l'hémorragie), l'injection intraventriculaire gauche de LÉVOPHED et de chlorure de calcium n'entraînent aucune amélioration.

Seule l'installation d'une perfusion continue de LÉVOPHED fait disparaître les ondes de tachycardie ventriculaire et rétablit le rythme initial de fibrillation auriculaire. La tension remonte à un niveau correct.

En fin d'intervention, comme dans l'observation précédente, les signes d'ischémie sous-endocardique avaient disparu.

Il semble que cette disparition soit due non seulement au retour à une tension normale, mais aussi à l'action cardiaque propre du LÉVOPHED.

2. INEFFICACITÉ DES CONTRACTIONS CARDIAQUES RELEVANT D'UNE CAUSE AUTRE QUE L'HÉMORRAGIE : 5 cas.

La réanimation cardiaque peropératoire n'a été efficace que dans 4 cas (obs. 11, 12, 13, 14).

Dans l'observation 15, le décès a eu lieu en salle d'opération par infarctus myocardique massif. Si le LÉVOPHED a maintenu jusqu'au bout une tension correcte, le chlorure de calcium, l'adrénaline

intracardiaque, le massage, n'ont pu être d'aucun secours vis-à-vis de ces lésions étendues et irréversibles.

Quant à l'observation 14, le LÉVOPHED installé systématiquement dès l'anesthésie, a permis à cette moribonde de supporter l'intervention qui s'est révélée d'ailleurs, étant donné les lésions, fonctionnellement inefficace. Il n'a pas empêché le décès qui est survenu quatre heures après le retour de la salle d'opération.

Nous discuterons séparément les observations 11, 12, 13 qui présentent à des titres divers, un intérêt particulier.

Observation 11 : il s'agit d'une réintervention sans réfrigération. Dès l'intubation on note l'apparition de troubles de conduction (de ce fait et en raison d'une baisse tensionnelle importante, la première intervention ne fut qu'une exploration) qui disparaissent, puis réapparaissent lors de l'incision.

Le bloc auriculo-ventriculaire est suivi d'arrêt cardiaque.

Le chlorure de calcium intracardiaque et le LÉVOPHED intra-veineux sont immédiatement efficaces, entraînant une reprise du rythme sinusal antérieur et permettant de mener à bien une intervention qui a donné de bons résultats fonctionnels.

Observation 12 : il s'agit d'une réintervention sous réfrigération chez un malade en décompensation cardiaque complète.

On installe systématiquement dès le début de l'anesthésie une perfusion de LÉVOPHED (2 mg dans 500 cc de sérum glucosé).

Le point intéressant de cette observation réside dans l'importance des doses de LÉVOPHED intracardiaque et le résultat de leur administration. Le malade a reçu, en effet, au total : 1,3 mg de nora-drénaline intracardiaque au cours de deux épisodes d'inefficacité cardiaque.

Le premier épisode dure 27 minutes avec arrêt cardiaque de 4,30 minutes. La réanimation comprend : massage; LÉVOPHED intracardiaque : 8/10 mg en trois fois, défibrillation électrique. Après chaque injection de LÉVOPHED on note une amélioration, soit reprise de fibrillation après l'arrêt, soit reprise en rythme sinusal après la fibrillation.

Le deuxième épisode de fibrillation dure 8 minutes : il ne cède qu'à l'injection de 5/10 mg de LÉVOPHED en une fois et à la défibrillation au courant de ville.

Le cœur repart alors définitivement en rythme sinusal.

Ainsi ce malade a supporté sans aucune séquelle, 35 minutes d'inefficacité cardiaque qui a cédé après l'injection de doses massives de LÉVOPHED intracardiaque.

Cette observation démontre bien l'action inotrope de cette drogue qui n'a pas semblé, bien au contraire, favoriser la fibrillation.

Observation 13 : il s'agit d'une réintervention sous réfrigération. Dès l'incision, l'installation d'une perfusion de néosynéphrine n'a permis que difficilement de stabiliser la tension.

Lors de l'arrêt cardiaque, le chlorure de calcium a, certes, fait repartir le cœur, mais en rythme ventriculaire. Le LÉVOPHED intraveineux a été, semble-t-il, un élément déterminant dans la reprise du rythme sinusal, confirmant sa supériorité sur la néosynéphrine d'une part, sur le chlorure de calcium seul d'autre part.

L'autre point intéressant de cette observation est l'absence de nécrose, malgré l'extravasation dans l'atmosphère périveineuse de quelques centimètres cubes de LÉVOPHED; cela est dû à l'infiltration large de 120 cc de novocaïne de la cheville au mollet.

CONCLUSION

De l'étude de ces 15 observations trois faits se détachent :

1. Le LÉVOPHED a une action hypertensive puissante, immédiate, constante. Tous les collapsus périphériques ne sont pas justifiables d'emblée du LÉVOPHED. Si quelquefois l'état cardiaque du malade l'impose dès le début de l'anesthésie, dans la majorité des cas, on ne l'emploiera qu'après l'échec des autres vaso-presseurs.

2. Par contre, dans les collapsus hémorragiques ou les arrêts cardiaques ayant l'hémorragie pour étiologie, il semble qu'il faille s'en servir d'emblée en perfusion veineuse continue concurremment à la compensation sanguine.

Il permet, en effet, la pleine efficacité de cette compensation par le double mécanisme de la vaso-constriction et de la lutte contre la vasoplégie.

3. Quant à l'action cardiaque de la noradrénaline, deux points doivent être précisés :

a) Intracardiaque : on peut s'en servir à doses beaucoup plus importantes que l'adrénaline.

b) Elle a localement une double action :

— *Sur la contractilité* : associée ou non au chlorure de calcium elle entraîne une reprise des battements cardiaques efficaces;

— *sur le rythme* : elle ne semble pas, comme certains auteurs le prétendent, prédisposer à la fibrillation ventriculaire; elle fait repartir le cœur à son rythme antérieur.

Le LÉVOPHED semble donc être le médicament de choix des collapsus périphériques rebelles, des collapsus hémorragiques, des arrêts cardiaques où il semble qu'il soit beaucoup plus efficace que l'adrénaline.

Vu : Le Président,

(s.) DE GAUDART D'ALLAINES.

Vu : Le Doyen,

(s.) L. BINET.

Vu : Le Recteur,

(s.) SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALLISON, LONGY, GREENFIELD. *Lancet*, 1949, 2, 491. Hypersensitivity to noradrenaline.
2. AHLQUIST. *Modern Med.*, 1953, 21, 134. Sympathomimetic agents.
3. AUBREY, OUTSCHOORN, VOGT. *Brit. J. of Pharm.*, 1952, 7, 319. Nature of cardiac sympathin in dogs.
4. AUERBACH, ANGELL. *Science*, 1949, 109, 537. Determination of Arterenol in epinephrine.
5. BARCROFT, KONZETT. *J. of Physiol.*, 1949, 110, 194. Action of N a - Adr - Isopropyl Adr - on the arterial blood pressure, heart rate, muscle blood flow in man.
6. BARCROFT, KONZETT. *Lancet*, 1949, 1, 147. Action of norepinephrine on human heart rate.
7. BARCROFT, GASTKELL, SHEPHERD. *J. of Physiol.*, 1954, 123, 443. Effects of Nor injection on the blood flow through human forearm.
8. BARTERELLI. *Brit. J. of Pharm.*, 1954, 9, 476. Potentiation of pressor action of norepinephrine by hexametonium - tetraethylammonium - banthine.
9. BAUMANN. *Cahiers d'anesth.*, 1955, 2, 377. Choc opératoire.
10. BAUMANN. *Acta Inst. Anesth.*, 1956, 4, 153. Noradrénaline, son emploi en pratique chirurgicale.
11. BEAUVALLET. *Actual. pharmacol.*, 1955, 8,1. Adrénaline, noradrénaline.
12. BECKWITH. *West Virginia Med. J.*, 1952, 48, 313. Coronary artery disease, its evaluation and managements.
13. BERGSTROM, VON EULER, HAMBERG. *Acta Physiol. Scand.*, 1950, 20, 101. Isolation of norepinephrine from supra renal medulla.
14. BLASHKO. *J. of Physiol.*, 1942, 101, 337. Activity of dopa decarboxylase.
15. BLASHKO, BURN. *Brit. J. of Pharm.*, 1950, 5, 431. Formation of norepinephrine from dihydroxyphenyl eserine.
16. BULBRING. *Brit. J. of Pharm.*, 1949, 4, 234. Methylation of Nor by minced supra renal tissue.
17. BULBRING, BURN. *Brit. J. of Pharm.*, 1949, 4, 201. Liberation of nor from the suprarenal gland.
18. BULBRING, BURN. *Brit. J. of Pharm.*, 1949, 4, 225. Formation of epinephrine from nor in the perfused supra renal gland.

19. BULBRING, PHILPOT. *Lancet*, 1953, 1, 865. Amine oxydase - Pressor amines + cholinesterase on brain tumours.
20. BURN. *Brit. J. of Pharm.*, 1950, 5, 131. Estimation of epinephrine - norepinephrine mixture.
21. BURN, HUTCHEON. *Brit. J. of Pharm.*, 1949, 4, 373. The action of nor.
22. CHURCHILL, DAVIDSON. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 2, 1551. L nor epinephrine is a vasoconstrictor.
23. CHURCHILL, DAVIDSON. *Cur research in Anesthesia and Analgesy*, 1952, 31, 6, 394. Vaso-constrictors in anesthesia, use of norepinephrine in hypotensive states.
24. COOLEYDUNN, BROCKMAN. *Surgery*, 1955, 37, 882. Treatment of penetrating wounds of the heart.
25. CRANDELL. *Anesthesia and Analgesia*, 1953, 32, 227. Cardiovascular reflexes during intra thoracic surgery.
26. CRAWFORD, HAYNES. *American Surgeon*, 1953, 19, 191. Use of Nor in treatment of hypotension associated with common surgical conditions.
27. CRAWFORD, OUTSCHOORN. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 6, 8. Separation of Noradr.
28. DEABORN, LASAGNA. *J. Phar. and Exp. Therapy*, 1952, 106, 122. Anti-diurectic action of epinephrine - norepinephrine.
29. DETERLING. *Anesthesiology*, 1954, 15, 11. Cardio-vascular effects of continuous I.V. perfusion of epin norepinephrine - neosynephrine during cyclo and ether anesthesia in dogs.
30. DUNER. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, suppl. 102, vol. 28. Influence of the blood glucose level on the secretion of adrenaline and nor from the supra renal.
31. ECKENHOFF, DRIPS. *Anesthesiology*, 1954, 15, 681. Use of Na in various states of shock.
32. ENGLISH. *Canada Medic. Ass. J.*, 1953, 68/6, 596. Treatment of cardiogenic shock by prolonged administration of Nor.
33. ERANKO. *Nature*, 1951, 168, 250. Histochemical evidence of the presence of acid phosphatase positive and negative cells islets in adrenal medulla of the rat.
34. VON EULER. *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 12, 73. Specific sympathetic ergone in adrenergic nerve fibres and its relation to adrenaline and noradrenaline.
35. VON EULER. *Acta Physiol. Scand.*, 1946, 11, 169. Sympathine E properties in spleen extracts.
36. VON EULER. *Acta Physiol. Scand.*, 1949, 19, 1. Colorimetric determination of noradrenaline.
37. VON EULER. *J. of Physiol.*, 1946, 105, 38. Presence of sympathomimetic substance in extract of mamalian heart.
38. VON EULER. *Pharm. Review*, 1951, 3, 247. Nature of adrenergic nerve mediator.

39. VON EULER. *Scand. J., clin. lab. invest.*, 1952, 4/4, 254. Some aspects of the clinical physiologie of Nor.
40. VON EULER. *Ann. Int. Med.*, 1954, 41, 699. Physiological basis for clinical use of Nor.
41. VON EULER. *Lancet*, 1955, 2, 151. Nor. in hypotensive states and shock.
42. VON EULER. *Pharm. Review*, 1954, 6, 15. Adrenaline. Nor.
43. VON EULER. 1956. Noradrenaline.
44. VON EULER, HAMBERG. *Nature*, 1949, 163, 642. 1-Noraadrenaline in the supra renal medulla.
45. VON EULER, HELLNER. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, 22, 161. Excretion of adr, nor, hydroxythyramine in urines.
46. VON EULER, LUFT. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 6, 286. Nor adr output in urine after infusion in man.
47. FOLKOW, VON EULER. *Circulation research*, 1954, 2, 191. Selective activation of Nor. Adr. pod cells in cats adrenal by hypothalamic stimulation.
48. FREMANT, LUGER, SURKS. *Arch. Surgéry*, 1954, 68, 44. Treatment of surgical shock with arterenol.
49. FUNCK-BRENTANO. *Rev. du Prat.*, 1955, IV, 33, p. 3543. Nouveaux analeptiques cardio-vasculaires.
50. FUNCK-BRENTANO. *Vie Médicale*, 1956, 1099. Maintien d'une T.A. efficace en médecine d'urgence.
51. FUNCK-BRENTANO. *Presse Médicale*, 1956, 32, 746. Traitement du collapsus par les nouveaux analeptiques.
52. GADDUM, GOODWIN. *J. of Physiol.*, 1947, 105, 357. Experiment on liver sympathin.
53. GADDUM, LEMBECK. *Brit. J. of Pharm.*, 1949, 4, 401. Adr. Nor. from adrenal medulla.
54. GADDUM, PEART, VOGT. *J. of Physiol.*, 1949, 108, 467. Adrenaline and allied substances in blood.
55. GARB, CHENOWETH. *J. Pharm. and exp. Therapy*, 1948, 94, 12. Studies on hydrocarbon epinephrine induced ventricular fibrillation.
56. GARB. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Rect.*, 1950, J. 3, 134. Inotropic action of epinephrine norepinephrine on heart muscle.
57. GAZES, GOLDBERG. *Circulation*, 1953, 8, 6883. Heart force effects of sympathomimetics amines as a basis for their use in shock accompanying myocardial infarction.
58. GILMOUR. *Brit. Med. J.*, 1955, 2, 1248. Treatment of severe shock by Nor.
59. GOLDENBERG. *Amer. J. of Med.*, 1948, 5, 792. Hemodynamic response of man to Nor. epin. and epinephrine and its relation to the problem of hypertension.
60. GOLDENBERG. *Science*, 1949, 109, 534. Evidence of occurrence of Nor in adrenal medulla.

61. GOLDENBERG. *Amer. J. of Med.*, 1954, 16, 310. Chemical methods for diagnosis of pheochromocytoma.
62. GOLDENBERG, APGAR. *J. A. M. A.*, 1949, 140, 776. Nor epinephrine as a pressor drug.
63. GRAHAM. *J. of Physiol.*, 1949, 108, 15. L adrenaline - L noradrenaline.
64. GRAYSON, JOHNSON. *J. of Physiol.*, 1953, 120, 73. Effect of Adr. Noradrenaline on liver blood flow.
65. GREER, PINKSTON. *J. of Phar. and exp. Therapy*, 1938, 62, 189. Nor epinephrine as a possible mediator in the sympathetic division of the autonomic nervous system.
66. GREESHAM. *J. of clinical investigation*, 1954, 33, 7. Reaction of the capillary bed of the naifold to the intravenous infusion of the levo arterenol on patients with normal blood pressure and with hypertensive.
67. HAIGHT, SLOAN. *Ann. of Surgery*, 1955, 141, 240. Successful cardiac resuscitation despite perforation of the heart during massage.
68. HERVIER, PERRAULT. *Rev. du Prat.*, 1956, t. VI, 33, 3637. Traitement du collapsus cardio-vasculaire avec Nor. Néosynéphrine.
69. HEYMANS, DELAUNOIS. *Arch. int. Pharm.*, 1953, 96, 99. Action of drugs on pressure response and distensibility of cardiac sinus internal wall.
70. HILLARP, HOCKFELT. *Acta Physiol. Scand.*, 1953, 30, 55. Evidence of Adr and Nor in separate adrenal medulla cells.
71. HOCKFELT. *Acta Physiol. Scand.*, 1951, 25, suppl. 92. Noradr, Adr in mamalian tissues.
72. HOLTON. *Nature*, 1949, 163, 217. Noradr. in medullary tumours.
73. HUMPHREY, JOHNSTONE. *Brit. Med. J.*, 1955, 2, 1251. Skin necrosis following intravenous Nor adr.
74. HUNTER. *Pratitioner*, 1952, 169, 557. Pressor substances and their use.
75. INGLIS. *Lancet*, 1952, 2, 362. Management of hypotension during anesthesia.
76. INNES. *J. of Physiol.*, 1950, III, 18. Effect of adrenaline, Nor. on the rate of denervated heart.
77. INNES, KOSTERLITZ. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 651. Effect of cocaine and chronic sympathetic denervation of the heart on the chronotropic action of Adr. and Nor.
78. JAMES. *Nature*, 1948, 161, 851. Demonstration and separation of Nor. Adr. Methyladrenaline.
79. JARETT. *Brit. J. of Pharm.*, 1951. Effect of Adr. Nor adr. Isopropyl Nor adr, on the ascorbic acid content of the rat adrenal.
80. JOHNSTONE. *Anesthesia*, 1953, 8.1, 32. Adrenaline. Nor adr. during anesthesia.
81. KAPPERT, SUTTON, REALE. *Acta Cardiol.*, 1950, 5, 121. Clinical response of human beings to L Nor epinephrine and its clinical applicability.
82. KOINDL, VON EULER. *Amer. J. of Physiol.*, 1951, 166, 284. Liberation of Nor. Adr. from the supra renals. of the cat during carotid occlusion.

83. KONG, CLOSE, WAGNER. *J. of Lab. and Clin. Med.*, 1956, 6, 917.
84. KURLAND. *New England J. Med.*, 1952, 247, 383. Clinical use of Nor. in treatment of shock accompanying myocardial infarction and other conditions.
85. LANDS, HOWARD. *J. of Pharm. and exp. Therapy*, 1952, 106, 65. Comparative study of the effects of L arterenol, epinephrine, isopropyl arterenol on the heart.
86. LANGERMANN. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 6, 318. Enzymes and their substrates in the adrenal glands of the ox.
87. LASSNER. *Cahiers d'anesth.*, 1955, t. 3, 274. Etat de choc grave traité par Nor.
88. LAURENT, BOLENE, WILLIAMS, WILLIAMS, KATZ. *Amer. J. of Physiol.*, 1956, 185, 2. Effects of heart rate on coronary flow and cardiac oxygen consumption.
89. LEVINE. *Med. Clin. North Amer.*, 1953, 37, 955. Management of cardiac emergencies.
90. LIVESAY, CHAPMANN. *Amer. J. Med. Sc.*, 1953, 225/2, 159. Treatment of acute hypotensive state with norepinephrine.
91. LOCKETT. *Brit. J. of Pharm.*, 1954, 9, 498. Identification of isoprenaline like substances in extracts of adrenal glands.
92. LUDUENA. *J. of Pharm. and exp. Therapy*, 1949, 95, 155. Comparative pharmacology of the optical isomers of arterenol.
93. LUGER, KLEINMANN. *J. A. M. A.*, 1952, 196, 1592. Treatment of shock with arterenol.
94. LUND. *Acta Pharm.*, 1949, 5, 231. Fluotimetric determination of Adr. in blood, new sensitive specific method.
95. MAC GINN. *Amer. Heart J.*, 1955, 50, 625. Levo arterenol bitartrate in the treatment of cardiac arrhythmias.
96. MILLAR. *Brit. J. of Anesth.*, dec. 1955. Adrenaline - Noradrenaline.
97. MILLAR, SHIFRIN, KAPLAN. *J. A. M. A.*, 1953, 152, 1198. Arterenol in treatment of shock.
98. MONGER, PLOCH, BERKSON. *Circulation*, 1954, 10, 641. Chemical quantitation of epinephrine, Norepinephrine in 13 patients with pheochromocytoma.
99. MOYER, MORRIS. *Circulation*, 1954, 10, 2. Comparison of the cerebral hemodynamics response to Adr. Nor. in normotensive and hypotensive subjects.
100. MOYER, MORRIS. *Post graduated Med.*, 1954, 16, 287. Vaso-pressors agents for severe hypotension and shock.
101. MOYER, SKELTON. *Amer. J. of Med.*, 1953, 15/3, 330. Noradrenaline effect in normal subject use in treatment of shock unresponsive to other mesures.
102. MUGGOCH, DYER. *Brit. Med. J.* 1953, 1, 162. Treatment of a case of shock.
103. NATHANSON, MILLER. *Amer. Heart J.*, 1950, 40, 374. Action of Norepin. and epinephrine on the ventricular rate of the heart block.

104. NATHANSON, MILLER. *Circulation*, 1952, 6, 238. Action of Nor, epinephrine, isopropyl, nor epin on the rythmic function of the heart.
105. OUTSCHOORN. *Brit. J. of Pharm.*, 1952, 7, 605. Hormones of the adrenal medulla and their release.
106. PHILIPS, NICHOLSON. *Surgery Clin. North Amer.*, 1950, 30, 705. Pharmacology and clinical use of the sympathomimetics drugs in anesthesiology.
107. PULLMAN, MAC CLURE. *J. Lab. and Clin. Med.*, 1951, 38, 940. Effects of L Nor adr on renal hemodynamics.
108. RITCHIE. *Brit. Med. J.*, 1956, 1, 371. Acute perypheral circulatory failure in surgical cases treatment with Nor.
109. DE SCHAEFDRYVER. *Acta Anesth. Belg.*, 1952, 1, 58. Noradrénaline en anesthésie.
110. SCHMITERLOW. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 6, 127. Formation in vivo of Nor from 3-4 Dihydroxyphenyleserine.
111. SCOOMANN, LUKE. *Amer. Heart. J.*, 1953, 46, 146. Arterenol as an adjunct to the treatment of paroxysmal tachycardia.
112. SENSEBACH, MADISON. *Amer. J. of Med.*, 19—, 11, 250. Effect of l-Nor epinephrine on the cerebral circulation in normotensive mal s.
113. SEVEN, MARVIN. *J. Philadelphia Gen. Hosp.*, 1953, 4, 108. Nor epinephrine as a vaso-pressor agent.
114. SHAFER. *West Virginia Med.*, 1951, 47, 207. Clinical use of Levophed as a new vaso-pressor substance.
115. SHANAHAM. *Brit. J. of Anesth.*, 1955, 27, 31. Use of Nor in acute hypotension in surgical cases.
116. SHANNON. *Arizona Med.*, 1954, 11, 256. Case of cardiac arrest resuscitated by cardiac massage and Levophed.
117. SHEPHERD, WEST. *Brit. J. of Pharm.*, 1951, 6, 665. Nor adr. and the supra renal medulla.
118. SHEPHERD, WEST. *J. of Physiol.*, 1953, 120, 15. Hydroxy thyramine and the adrenal medulla.
119. J. SILVA. *J. of Physiol.*, 1949, 108, 218. Action of adrenaline like substances on serum potassium.
120. SKELTON, MILLS, MOYER. *Fed. process*, 1952, 11, 391. Cardio-vascular and renal effects of Nor. and its use as vaso-pressor agent in treatment of severe shock unresponsive to other therapeutics.
121. SMITH, COXE. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1950, 75, 248. Comparative reactivity of isolated surviving coronary arteries to L epinephrine and L nor epinephrine.
122. STEPHEN, NOWILL, MARTIN. *Anesthesiology*, 1953, 14, 180. Diagnostic, treatment of hypotension during anesthesia.
123. STEHLE, ELLSWORTH. *J. of Pharm. and Exp. Therapy*, 1937, 59, 114. Arterenol as a possible sympathetic hormone.

124. SUTTON, KAPPERT. *Amer. Heart J.*, 1950, 40, 369. Effect of L Nor epinephrine on corpuscular volum and hemotocrit.
125. SUTTON, KAPPERT. *J. Lab. Clin. Med.*, 1950, 36, 460. Studies on L nor epinephrine relation of dosage to pressor and bradycardiac effect.
126. SWAN. *Brit. Med. J.*, 1952, 1, 1003. Adr. Noradr. and the human circulation.
127. DE SWIET. *Brit. Med. J.*, 1955, 2, 1253. L Noradr. in treatment of acute cor pulmonal.
128. TAINTER, LANDS. *New York Med. J.*, 1953, 53, 1433. Certain action of sympatho mimetics hormones on the heart.
129. TAINTER, TULLAR. *Science*, 1948, 107, 39. Levo arterenol.
130. THOMPSON. *J. of Physiol.*, 1951, 115, 34. Occurrence and distribution of monoaminoxidase in blood vessels.
131. THOMPSON, TUCKNER. *Biochemical J.*, 1949, 45, 125. Observation of the monoaminoxidase activity of placenta and uterus.
132. TRENDELENBOURG. *Brit. J. of Pharm.*, 1953, 8, 454. Thyroid and hyperglycemia produced by adr. and nor.
133. TULLAR. *Science*, 1949, 109, 537. Separation of L-arterenol from rat epinephrine.
134. UDENFRIED, COOPER, CLARK. *Science*, 1953, 117, 663. Rate of turnover of epinephrine in the adrenal medulla.
135. VOGT. *J. of Physiol.*, 1954, 123, 451. Concentration of sympathin in different parts of C. N. S.
136. VOURCH. *Cahier d'Anesth.*, oct. 1956, p. 167. Comparaison entre les différents hypertenseurs.
- 136b. ECKENHOFF. *Ph. of coronary circ. Anesth.*, mars 1950, p. 108.
137. WAKIN, ESSEX. *Circulation*, 1952, 5-3, 370. Effects on the circulation of L Adr. Noradr.
138. WEGRIA. *Pharm. Review*, 1951, 3197. Pharmacology of the coronary circulation.
139. WEIL, MALHERBE, BONE. *Biochemical J.*, 1952, 53, 311. Chemical estimation of adr. like substances in blood.
140. WEIL, MALHERBE, BONE. *Lancet*, 1953, 1, 974. Adrenergic amines of human blood.
141. WELCH. *Amer. J. of Surgery*, 1954, 88, 922. Intravenous vaso-pressors in surgical shock.
142. WEST. *Brit. J. of Pharm.*, 19—, 4, 63. Vaso-pressor action of Nor.
143. WHELAN. *Brit. J. of Pharm.*, 1953, 8, 98. Effect of adr. noradr. infusion on respiration in man.
144. WLEESCHOUWER, MARTIN. *Arch. Int. Pharm.*, 1953, 96, 195. Effets de l'adr. Noradr. sur les presso-récepteurs cardio-aortiques.

